

Wybrane elementy oceny sprawności funkcjonalnej osób starszych

Selected components of the functional independence assessment of elderly

Wiesław Fidecki¹, Mariusz Wysokiński¹, Irena Wrońska¹, Kornelia Kędziora-Kornatowska², Agnieszka Książkiewicz-Cwyl¹, Joanna Misiarz¹, Maciej Kornatowski²

¹ Katedra Rozwoju Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Katedra i Klinika Geriatrii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Wstęp. Sprawność funkcjonalną osoby w podeszłym wieku można rozpatrywać jako możliwość wykonywania codziennych, normalnych czynności samodzielnie i bez wysiłku. **Cel.** Celem badań było określenie sprawności funkcjonalnej osób w podeszłym wieku za pomocą skali Barthel. **Material i metody.** Badania przeprowadzono na terenie województwa lubelskiego i podkarpackiego. Grupę badano stanowiło 264 osób w wieku 65-93 lat. Większość badanych stanowiły kobiety (59,10%). **Wyniki.** Dokonując oceny badanych skalą Barthel dla całej grupy uzyskano wynik na poziomie średniej $81,43 \pm 24,85$ pkt. Do kategorii I zakwalifikowano aż 60,22% badanych. Mniej osób znalazło się w kategorii II (34,90%) oraz tylko 4,88% to osoby zakwalifikowane do kategorii III. Lepszą sprawnością funkcjonalną wykazywały kobiety ($82,11 \pm 23,96$ pkt). Najlepiej funkcjonowały również osoby z najmłodszego przedziału wieku 65-69 lat ($87,61 \pm 19,93$ pkt). Osoby pozostające w związku miały lepszą sprawność ($83,20 \pm 23,68$ pkt) w porównaniu z osobami samotnymi. Stwierdzono, że mieszkańcy wsi ($87,33 \pm 20,62$ pkt) byli bardziej sprawni w porównaniu z osobami z miasta ($71,28 \pm 28,14$ pkt). **Wnioski.** Badane osoby w podeszłym wieku charakteryzowały się dość wysokim stopniem sprawności funkcjonalnej. Wiek i miejsce zamieszkania istotnie różnicowały sprawność badanej grupy seniorów. *Geriatrics 2018; 12: 69-73.*

Słowa kluczowe: osoby w podeszłym wieku, sprawność funkcjonalna, skala Barthel

Abstract

Background. The functional efficiency of an elderly person is the ability to perform regular every day activities independently and effortlessly. **Aim.** The aim of the research was to determine the functional independence of elderly using the Barthel scale. **Material and methods.** The research was carried out in Lubelskie and Podkarpackie voivodships. The study group consisted of 264 people aged 65-93. Most of the respondents were women (59.10%). Seniors were evaluated using the Barthel scale. **Results.** In the assessment of the respondents with the Barthel scale, it was found that the results for the whole group were at the average level of 81.33 ± 24.85 points. 60.22% of respondents qualified for category I. Fewer people were in category II (34.90%) and only 4.88% respondents were classified in category III. Women demonstrated better functional performance (82.11 ± 23.96 points). Higher level of functional independence was exhibited by the youngest age group 65-69 (87.61 ± 19.93 points). Similarly, respondents in the relationship demonstrated a higher level of functional independence (83.20 ± 23.68 points) when compared with single seniors. It was found that countryside inhabitants (87.33 ± 20.62 points) were more functionally independent compared to people living in cities (71.28 ± 28.14 points). **Conclusions.** Elderly were characterized by a fairly high degree of functional independence. Age and place of residence significantly differentiated the functional independence of the surveyed seniors. *Geriatrics 2018; 12: 69-73.*

Keywords: elderly, functional independence, Barthel scale

Najwięcej opiekunów (60,9%) mieszka razem z pacjentem w tym samym mieszkaniu, 11,6% opiekunów dojeżdża około 10 minut środkiem lokomocji i 10,9% mieszka w odległości krótkiego spaceru. Najmniej liczne były grupy (po 0,7%) badanych opiekunów, którzy dojeżdżali do miejsca sprawowania opieki 1 godzinę i więcej.

Ważnym elementem warunkującym wydolność opiekuńczą jest stan zdrowia opiekuna. Większość badanych opiekunów (42,8%) oceniła stan swojego zdrowia jako dobry, natomiast dla 34,8% badanych był on przeciętny, zaś tylko 12,3% badanych zakwalifikowało stan swojego zdrowia jako bardzo dobry. Część badanych opiekunów wskazała na zły (8,7%) i bardzo zły (1,4%) stan swojego zdrowia, co czyni tych opiekunów niewydolnymi w opiece w domu nad przewlekle chorym z niską sprawnością funkcjonalną.

Charakterystyka pacjentów domowej opieki pozostających pod opieką opiekunów nieformalnych

W grupie pacjentów z chorobami przewlekłymi ($n = 138$) objętych domową opieką długoterminową z deficytem sprawności funkcjonalnej według skali Barthel (0-85 pkt) było 76,5% kobiet oraz 23,5% mężczyzn. Rozpiętość wiekowa badanej grupy wynosiła od 58 lat do 104 lat, średnia wieku 74,91 (SD = 9,08). Wszyscy pacjenci byli objęci opieką domową, z której średnio korzystali 3,59 lat (SD = 2,68) (tabela I). Pacjenci z deficytem sprawności funkcjonalnej i umysłowej, objęci pielęgniarstwem domową, otrzymali według skali Barthel (0-85 pkt), a według skali AMTS (0-10 pkt). Średnie ocen sprawności funkcjonalnej i umysłowej w grupie ankietowanych wynosiły: wg Barthel $M = 43,20$ (SD = 27,06), a wg AMTS $M = 7,78$ (SD = 2,64). Najliczniejszą grupę 68 osób (45,6%), w ocenie skalą Barthel stanowili pacjenci z niską (21-40 pkt) oraz bardzo niską (0-20 pkt) sprawnością funkcjonalną 49 osób (32,9%). Pacjenci z umiarkowaną sprawnością funkcjonalną (41-85 pkt) stanowili 21,5% (32 osoby).

Wyniki

Jakość życia opiekunów nieformalnych a wybrane zmienne

Badana grupa starszych opiekunów nieformalnych oceniła jakość swojego życia w skali WHOQOL-AGE na poziomie $M = 74,14$ (SD = 15,31). Subskala F1 – zadowolenie uzyskała wyższą średnią punktację w grupie $M = 71,11$ (SD = 13,88) niż subskala F2 – spełnienie oczekiwań $M = 69,15$ (SD = 18,55). Wyniki przedstawia tabela II.

W analizie korelacyjnej wyników badań zmienna długość czasu poświęcanego przez opiekuna na opiekę nad chorym pozostawała w istotnym statystycznie, dwustronnym oraz umiarkowanym związku ($p < 0,01$) z jakością życia (wymiar ogólny oraz subskale F1 i F2), przy ujemnym kierunku. Oznacza to, że wraz ze wzrostem czasu opieki opiekuna maleje jego jakość życia. Istotnym elementem poprawiającym jakość życia opiekunów (wymiar ogólny i subskala F1) był czas opieki innej osoby nad pacjentem ($p < 0,01$). Starszy wiek opiekuna korelował w słabym związku z niższą jakością życia w subskali F1 ($p < 0,05$). Natomiast płęć żeńska opiekuna pozostawała w słabym i istotnym związku z subskalą F2 ($p < 0,05$).

Analiza wpływu zmiennej samoocena zdrowia opiekuna na jakość jego życia wykazała wysoką istotność statystyczną ($p < 0,01$) przy umiarkowanej sile zależności we wszystkich badanych domenach skali WHOQOL-AGE. Stwierdzono, że wraz z wyższą oceną stanu zdrowia wzrasta jakość życia opiekuna (tabela III).

Spośród czynników determinujących jakość życia opiekunów w starszym wieku z cech opisujących stan pacjenta, którym się opiekuje, najsilniejszy związek istotny statystycznie stwierdzono w korelacji we wszystkich domenach jakości życia opiekunów a zmienną deficyt sprawności funkcjonalnej wg skali Barthel ($p < 0,01$) oraz sprawność umysłowa wg AMTS ($p < 0,01$). Jakość życia opiekunów jest wyższa wraz z wyższą sprawnością funkcjonalną pacjentów oraz lepszą sprawnością umysłową osób przewlekle chorych (tabela IV).

Tabela II. Statystyki opisowe dla skali WHOQOL-AGE

Table II. Descriptive statistics for the WHOQOL-AGE scale

	Średnia M	Mediana Me	SD	Min.	Max.
WHOQoL- Age	70,14	72,20	15,31	26,00	96,42
Subskala F1 - Zadowolenie	71,11	73,07	13,88	30,76	100,00
Subskala F2 - Spełnienie oczekiwań	69,15	70,23	18,55	15,47	100,00

Tabela III. Zmienne socjodemograficzne oraz organizacyjno-zdrowotne a jakość życia opiekuna
 Table III. Sociodemographic and organizational-health variables, and the quality of a caregiver's life

ZMIENNE	WHOQOL-AGE	Subskala F1 - Zadowolenie	Subskala F2 - Spełnienie oczekiwań
Płeć opiekuna	0,156	0,079	0,198*
Wiek opiekuna	-0,159	-0,193*	-0,119
Stan cywilny opiekuna	0,034	-0,022	0,073
Czas opieki sprawowanej przez opiekuna	-0,352**	-0,367**	-0,307**
Wsparcie innych osób	-0,218	-0,267*	-0,162
Czas opieki innej osoby	0,233**	0,301**	0,161
Pokrewieństwo	-0,103	-0,023	-0,154
Miejsce zamieszkania opiekuna	-0,014	0,016	-0,033
Samooceńca zdrowia opiekuna	0,431**	0,364**	0,433**
Doświadczenie w opiece	0,014	-0,035	0,056

** Korelacja istotna na poziomie 0,01 (dwustronnie); * Korelacja istotna na poziomie 0,05 (dwustronnie).

Tabela IV. Wybrane zmienne pacjenta a jakość życia opiekunów
 Table IV. Selected patient variables and the quality of life of caregivers

ZMIENNE	WHOQOL-AGE	Subskala F1 - Zadowolenie	Subskala F2- Spełnienie oczekiwań
Płeć pacjenta	-0,131	-0,113	-0,132
Wiek pacjenta	-0,151	-0,149	-0,137
Stan cywilny pacjenta	0,104	0,06	0,127
Ile lat korzysta z opieki domowej	0,082	0,024	0,12
Deficyt sprawności funkcjonalnej wg skali Barthel	0,428**	0,360**	0,435**
Sprawność umysłowa wg AMTS	0,487**	0,402**	0,503**

** Korelacja istotna na poziomie 0,01 (dwustronnie); * Korelacja istotna na poziomie 0,05 (dwustronnie).

Omówienie

Dla wielu opiekunów rodzinnych nowa sytuacja związana z chorobą członka rodziny wykracza poza możliwości adaptacyjne i przyczynia się do doświadczenia przewlekłego stresu i obciążenia (burden), oraz negatywnych zmian w obszarze jakości życia opiekunów nieformalnych [11].

Na jakość życia opiekunów osób z deficytem sprawności funkcjonalnej może wpływać szereg różnych czynników jednak głównym predyktorem QoL jest niski poziom sprawności podopiecznego [12] oraz niektóre cechy charakterystyki opiekuna, jak: zaawansowany wiek, płeć żeńska, współmałżonek, samooceńca stanu zdrowia, niższe wykształcenie, niski status

materialny i społeczny, gorszy stan zdrowia fizyczny i psychiczny, mniej zażyła relacja z chorym [3,11,13].

Średnia wartość ogólnego poziomu jakości życia badanych opiekunów oceniona wg WHOQOL-AGE wynosi 70,14 (SD = 15,31), w podskali F1-71,11 (SD = 13,88), a w podskali F2 - 69,15 (SD = 18,55). Wyniki te są wyższe niż u Zawiszy i wsp. [10] i wynoszą odpowiednio dla WHOQOL-AGE 58,6 (SD = 14,8), dla podskali F1 - 63,3 (SD = 15,0) i dla podskali F2 - 53,9 (SD = 17,7). Wyższy poziom QoL w naszych badaniach być może wynika z młodszego wieku starszych opiekunów (M = 68,57 lat) niż u Zawiszy (M = 76,1 lat). Z kolei w doniesieniu Santos i wsp. [12], których celem było sprawdzenie porównywalności

wyników WHOQOL-AGE w trzech krajach europejskich z udziałem 3940 Polaków ($M = 58,10$ lat), wyniki jakości życia były wyższe w Finlandii niż w Hiszpanii i Polsce.

Najczęstszymi opiekunami pacjentów w naszych badaniach byli współmałżonkowie (43,5%), oraz dzieci (23,2%). W badaniach Kosińskiej [1], opiekunowie osób zakwalifikowanych do opieki długoterminowej domowej opiekują się przede wszystkim rodzicami i teściami (55%), współmałżonkiem (25%), ale także osobami dalszego pokrewieństwa. W Polsce dzieci nieco częściej podejmują się obowiązku opieki (od 54% w grupie poważnie niesprawnych do 44% najmniej niesprawnych), w porównaniu z Grecją, Niemcami, Szwecją, Wielką Brytanią, Włochami (odpowiednio 49-52%) [12].

Rodzaj relacji opiekuńczej także jest istotnym czynnikiem determinującym QoL opiekunów nieformalnych. Orgeta i wsp. [15], który zastosował EQ-5D jako miernik jakości życia opiekunów osób z demencją dowiódł, że synowie i córki gorzej ocenili QoL związaną ze zdrowiem niż małżonkowie chorych z demencją.

W naszych badaniach wraz ze wzrostem wieku opiekuna maleje jego jakość życia w domenie F1 zadowolenie, co wydaje się oczywiste z uwagi na pogarszający się w czasie stan fizyczny czy psychiczny pacjenta. Podobnie w badaniach Bień i wsp. [12] średni wiek opiekunów rodzinnych rośnie wraz z wiekiem podopiecznych i spadkiem ich sprawności funkcjonalnej. Wraz z obniżeniem sprawności podopiecznego wzrasta udział opiekunów w wieku 65 lat i starszych: od 18% (grupa o nieznacznej niesprawności), do 27% (grupa poważnie niesprawnych) w Polsce i odpowiednio 16-33% w krajach odniesienia, natomiast zmniejsza się udział opiekunów najmłodszych.

W badaniach własnych średni czas trwania opieki opiekunów nieformalnych nad pacjentami z niskim poziomem sprawności funkcjonalnej wynosił $M = 3,59$ lat ($SD = 2,68$), natomiast u Karczewskiej i wsp. [16] czas świadczenia opieki sięgał 6 lat. Vitaliano podkreśla, że wraz z długością trwania opieki pogarsza się stan somatyczny opiekunów, co czyni ich bardziej podatnymi na negatywne skutki stresu [17]. Dłuższy czas opieki związany jest ze zwiększonym obciążeniem, występowaniem objawów depresyjnych, lękowych [18], tym samym z pogorszeniem samooceny stanu zdrowia i obniżeniem jakości życia opiekuna.

Potwierdzają to wyniki badań Rodriquesa [19], które wskazują, że im dłuższe jest bycie nieformalnym opiekunem, tym niższe są wyniki QoL i gorsza samoocena zdrowia opiekuna. W naszych badaniach także wraz z pogorszeniem samooceny stanu zdrowia obniżała się jakość życia opiekuna we wszystkich domenach WHOQOL-AGE.

Pogorszenie się jakości życia opiekuna może być powodem niewystarczającej pomocy udzielanej osobom z niską sprawnością funkcjonalną w środowisku domowym. Napięcie związane z wykonywaniem zadań opiekuńczych, w połączeniu z poczuciem bycia „uwięzionym” w roli opiekuna, należą do głównych powodów, dla których opiekunowie decydują się na instytucjonalizację swoich bliskich [20].

Dotyczy to głównie opiekunów, którzy są na tzw. „marginesach opieki” [21], kiedy przyjęcie do instytucji opieki długoterminowej jest nieuniknione [22], zwłaszcza przy braku dostępnego wsparcia społecznego.

W opiece nad pacjentem chorym przewlekłe ważne jest, jaką siecią wsparcia dysponuje opiekun nieformalny, czy są osoby w jego otoczeniu, które wesprą go, gdy opieka będzie coraz trudniejsza, które zastąpią go w razie choroby czy konieczności wyjazdu. Poziom nieformalnego wsparcia także jest czynnikiem brany pod uwagę przy decydowaniu o instytucjonalizacji podopiecznego [13]. Zarówno badania Bleijlevensa [21], jak i Rodriguesa [19] podkreślają, że nieformalni opiekunowie w opiece domowej odczuwają większe obciążenie i gorszą jakość życia w porównaniu z nieformalnymi opiekunami osób przebywających w opiece zinstytucjonalizowanej.

Należy więc podkreślić, jak ważne jest wsparcie opiekunów nieformalnych w kontekście subiektywnej bardziej pozytywnej oceny swojego stanu zdrowia i jakości życia [23].

Biorąc pod uwagę obecne tendencje do pozostania osób przewlekłe chorych w domu tak długo, jak to możliwe, i że wielu opiekunów także chce kontynuować opiekę tak długo, jak to możliwe należy dążyć do tego, aby zapewnić opiekunom nieformalnym optymalne wsparcie. Kluczową rolę w ocenie potrzeb opiekunów nieformalnych i wspieraniu ich w pełnieniu tej roli odgrywają pielęgniarce rodzinne [24], które powinny zapewniać wsparcie nieformalnym opiekunom nie tylko podczas opieki, ale także poprzez zachęcanie do dbania o własne zdrowie i lepszą jakość życia a tym samym lepszą jakość opieki. Zrozumienie doświadczeń opiekunów pomoże pielęgniarce rodzinnej/

opieki długoterminowej, w opracowaniu strategii nastawionych na poprawę jakości życia opiekunów nieformalnych.

Istnieje potrzeba dalszych badań w obszarze jakości życia opiekunów nieformalnych, aby lepiej zrozumieć doświadczenia przeżywane przez opiekunów poprzez badania jakościowe z wykorzystaniem pogłębionych wywiadów. W literaturze istnieją dowody na skuteczność opieki zastępczej, interwencji indywidualnej, wsparcia grupowego oraz technologii informacyjnej i komunikacyjnej. Opiekunowie istnieją na całym świecie, ale ich potrzeby w zakresie wsparcia mogą się różnić i być inne z powodu różnic kulturowych i systemu opieki zdrowotnej kraju, w którym mieszkają [25].

Wnioski

1. Stwierdzono średni poziom jakości życia starszych opiekunów nieformalnych osób przewlekle chorych z deficytem sprawności funkcjonalnej w opiece domowej.
2. Jakość życia opiekunów obniża się przy dłuższym czasie sprawowania opieki nad chorymi w warunkach domowych oraz wraz z gorszą samooceną stanu zdrowia opiekunów.
3. Zarówno zadowolenie, jak i ogólna jakość życia w ocenie opiekunów są wyższe wraz z otrzy-

wanym wsparciem i wydłużeniem czasu pomocy w opiece nad pacjentem oferowanym przez inne osoby w ciągu tygodnia.

4. Jakość życia opiekunów jest lepsza wraz z wyższą sprawnością funkcjonalną oraz lepszą sprawnością umysłową osób przewlekle chorych.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Źródła finansowania

Praca została sfinansowana z środków własnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w ramach działalności statutowej na utrzymanie potencjału badawczego (DS 519).

Adres do korespondencji:

✉ Hanna Kachaniuk
Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego
Katedra Onkologii i Środowiskowej Opieki Zdrowotnej
Wydział Nauk o Zdrowiu, UM w Lublinie
ul. Staszica 4/6, p. 219; 20-081 Lublin
☎ (+48 81) 448 68 10
✉ hakach@op.pl

Piśmiennictwo

1. Kosińska M i wsp. Obciążenia opiekunów osób zakwalifikowanych do opieki długoterminowej domowej. *Med Środow.* 2013;16(2):59-68.
2. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization 1995. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403-9.
3. Rachel W i wsp. Jakość życia opiekunów pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera. *Psychogeriatr Pol.* 2014;11(3):67-78.
4. Roepke SK, et al. Personal Mastery Is Associated with Reduced Sympathetic Arousal in Stressed Alzheimer Caregivers. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008;16(4):310-17.
5. Woodward M. Aspects of Communication in Alzheimer's Disease: Clinical Features and Treatment Options. *Int Psychogeriatr.* 2013;25(6):877-85.
6. Szewczyszczak M, Stachowska M, Talarska D. Ocena jakości życia osób w wieku podeszłym – przegląd piśmiennictwa. *Now Lek.* 2012;81;1:96-100.
7. Sapiłak BJ, Pokorna-Kałwak D, Roemer-Ślimak R. Narzędzia geriatryczne w praktyce lekarza POZ – skala Barthel. *Lekarz Poz.* 2017;3(2):134-7.
8. Cebulak M, Markiewicz I, Guty E. Ocena funkcji poznawczych u chorych objętych domową długoterminową opieką pielęgniarstwą. *Prob Piel.* 2014;22(1):20-6.
9. Caballero FF, et al. Validation of an Instrument to Evaluate Quality of Life in the Aging Population: WHOQOL-AGE. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2013;11:177.
10. Zawisza K, Gałaś A, Tobiasz-Adamczyk B. Walidacja Polskiej Wersji Skali Oceny Jakości Życia WHOQOL-AGE w Populacji Osób Starszych. *Gerontol Pol.* 2016;24:7-16.

11. Rachel W i wsp. Wpływ sprawowania długotrwałej opieki na stan zdrowia opiekunów pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera. *Prz Lek.* 2014;71(12) :703-6.
12. Bień B, Wojszel ZB. Poziom niesprawności osób w starszym wieku jako wskazanie do wspierania opiekunów rodzinnych. *Gerontol Pol.* 2008;16:25-34.
13. Halicka M. Problemy rodziny w opiece nad człowiekiem starym niesprawnym [w:] Zostawić ślad na ziemi. Księga pamiątkowa dedykowana Profesorowi Wojciechowi Pędichowi w 80 rocznicę urodzin i 55 rocznicę pracy naukowej pod redakcją Małgorzaty Halickiej i Jerzego Halickiego. Białystok: Wydawnictwo Uniwersytetu w Białymstoku; 2006. ss. 242-254.
14. Santos D, et al. Measurement Invariance of the WHOQOL-AGE Questionnaire across Three European Countries. *Qual Life Res.* 2017;16:1-11.
15. Orgeta VI, et al. The Use of the EQ-5D as a Measure of Health-Related Quality of Life in People with Dementia and Their Carers. *Qual Life Res.* 2014;24(2):315-24.
16. Karczevska B, Bień B. Opiekunowie Rodzinni Osób Starszych Z Otepieniem Lub Zaburzeniami Poznawczymi w Polsce – Czynniki Ryzyka Obciążenia Opieką. *Gerontol Pol.* 2012;2:59-67.
17. Vitaliano PP, Zhang J, Scanlan JM. Is Caregiving Hazardous to One's Physical Health? A Meta-Analysis. *Psychol Bull* 2003;129(6):946-72.
18. Yıkılkan H, Aypak C, Görpeliöğlu S. Depression, Anxiety and Quality of Life in Caregivers of Long-Term Home Care Patients. *Arch Psychiatr Nurs.* 2014;28(3):193-6.
19. Rodrigues AM, Ferreira PL, Ferré-Grau C. Providing Informal Home Care for Pressure Ulcer Patients: How It Affects Carers' Quality of Life and Burden. *J Clin Nurs.* 2016;25(19-20):3026-35.
20. Hazzan AA, et al. Association between Caregiver Quality of Life and the Care Provided to Persons with Alzheimer's Disease: Protocol for a Systematic Review. *Syst Rev.* 2013;2:17.
21. Bleijlevens Michel HC, et al. Changes in Caregiver Burden and Health-Related Quality of Life of Informal Caregivers of Older People with Dementia: Evidence from the European Right Time Place Care Prospective Cohort Study. *J Adv Nurs.* 2015;71(6):1378-91.
22. Sury L, Burns K, Brodaty H. Moving in: Adjustment of People Living with Dementia Going into a Nursing Home and Their Families. *Int Psychogeriatr.* 2013;25(6):867-76.
23. Basińska MA, Lewandowska PN, Kasprzak A. Wsparcie społeczne a zmęczenie życiem codziennym u opiekunów osób chorych na Alzheimera. *Psychogeriatr Pol.* 2013;10(2):49-58.
24. Mccann TV, Bamberg J, Mccann F. Family Carers' Experience of Caring for an Older Parent with Severe and Persistent Mental Illness. *Int J Ment Health Nurs.* 2015;24(3):203-12.
25. Lopez-Hartmann M, Wens J, Verhoeven V, et al. The Effect of Caregiver Support Interventions for Informal Caregivers of Community-Dwelling Frail Elderly: A Systematic Review. *Int J Integr Care.* 2012;12:133.

Wpływ programu edukacyjnego na wyniki pomiarów antropometrycznych oraz ciśnienia tętniczego krwi u osób starszych z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca

The influence of the educational program on the results of anthropometric measurements and blood pressure in older people diagnosed with ischemic heart disease

Beata Dziedzic¹, Zofia Sienkiewicz¹, Jacek Imiela¹, Paulina Dziedzic²

¹ Zakład Pielęgniarstwa Społecznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Wyższa Szkoła Rehabilitacji w Warszawie

Streszczenie

Wstęp. Istotnym czynnikiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca jest otyłość oraz nadciśnienie tętnicze, które w połączeniu z wielochorobowością występującą u osób w wieku podeszłym stanowią poważny problem zdrowotny. **Cel.** Celem badań była ocena wpływu zrealizowanego programu edukacyjnego na zmianę wyniku pomiarów antropometrycznych oraz ciśnienia tętniczego u osób starszych leczonych z powodu choroby niedokrwiennej serca. **Materiał i metody.** Badaniem objęto 200 pacjentów w podeszłym wieku ze stwierdzoną chorobą niedokrwiennej serca, których podzielono na dwie grupy (A-edukowana oraz B-nieedukowana). Wśród pacjentów w grupie A przeprowadzono program edukacyjny, pacjenci z grupy B stanowili grupę kontrolną. Po 6 miesiącach dokonano oceny badanych parametrów. **Wyniki.** 60% pacjentów w grupie A oraz 59% osób w grupie B leczyło się z powodu nadciśnienia tętniczego. W badaniu pierwszym maksymalna wartość ciśnienia SBP w grupie A wynosiła 180 mmHg (SD = 15,25), zaś w badaniu drugim w grupie A1 (edukowana) 150 mmHg (SD = 10,51). Natomiast maksymalna wartość ciśnienia DBP w grupie A wynosiła 100 mmHg (SD = 9,19), zaś w badaniu drugim grupa A1 (edukowana) 90 mmHg (SD = 8,00). Średnia masa ciała oraz obwód pasa w grupach A i B wynosiły odpowiednio (83,79 kg; 97,99 cm; 82,22 kg; 97,31 cm), przy czym 138 kg i 130 kg to największa masa ciała w grupach A i B. Średnia masa ciała i obwód pasa w grupach A1 i B1 po 6 miesiącach wynosiły odpowiednio (83,25 kg; 97,78 cm; 82,84 kg; 97,35 cm), zaś 136 kg i 133 to największa masa ciała w grupach A1 i B1. **Wnioski.** Program edukacyjny wpłynął istotnie na poprawę wartości ciśnienia tętniczego. Otyłość oraz wskaźnik BMI nieznacznie poprawiły się w grupie edukowanej. *Geriatrics 2018; 12: 84-90.*

Słowa kluczowe: czynniki ryzyka, choroba niedokrwiennej serca, osoby starsze, edukacja

Abstract

Background. An important factor in the development of ischemic heart disease is obesity and arterial hypertension, which, combined with greater morbidity occurring in elderly people they are a serious health problem. **Aim.** The aim of the study was to assess the impact of the completed educational program on the change in the anthropometric and blood pressure results in older people treated for ischemic heart disease. **Material and methods.** The study involved 200 elderly patients with confirmed ischemic heart disease divided into two groups (A-educated and B-not educated). Among the patients from group A, an educational program was conducted, patients from group B constituted a control group. After 6 months, the parameters examined were evaluated. **Results.** 60% of patients in group A and 59% in group B were treated for hypertension. In the first study, the maximum SBP pressure in group A was 180 mmHg (SD = 15.25), while in the second study in the A1 group (educated) 150 mmHg (SD = 10.51). In contrast, the maximum DBP pressure in group A was 100 mmHg (SD = 9.19), while in the second study group A1 (educated) 90 mmHg (SD = 8.00). The average body weight and waist circumference of belt in group A and B were respectively (83.79 kg, 97.99 cm, 82.22 kg, 97.31 cm), 138 kg and 130 kg being the largest body mass in groups A and B. Mean body weight and waist circumference in groups A1 and B1 after 6 months were respectively (83.25 kg, 97.78 cm, 82.84 kg, 97.35 cm) and 136 kg and 133 are the largest body weight in groups A1

and B1. **Conclusions.** The educational program significantly affected the improvement of arterial blood pressure, obesity and BMI index slightly improved in the educated group. *Geriatrics* 2018; 12: 84-90.

Keywords: risk factors, ischemic heart disease, the elderly, education

Wstęp

Jednym z istotnych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest nadwaga i otyłość. Podwyższona masa ciała wpływa na zwiększenie zachorowalności oraz potęguje ryzyko wystąpienia ostrych incydentów wieńcowych [1]. Większość powikłań związanych z otyłością takich jak podwyższone ciśnienie tętnicze prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz innych powikłań powodując zwiększenie zachorowalności z przyczyn krążeniowych. Otyłość jest więc ważnym problemem zdrowotnym [2]. Badanie przeprowadzone przez Lim i wsp. w 21 regionach świata wykazało, że jednym z głównych globalnych czynników ryzyka CHUK jest nadciśnienie tętnicze. W 2010 zmarło z tego powodu 9,4 mln ludzi, czyli 16,5% wszystkich zgonów można przypisać nadciśnieniu tętniczemu [3]. Także w polskiej populacji najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu krążenia jest nadciśnienie tętnicze [4]. Na podstawie badania NATPOL PLUS z 2002 roku dowiedziono występowania nadciśnienia tętniczego u 30% badanych osób [5]. Z badań NATPOL 2011, realizowanych w grupie wiekowej 18-79 lat wynika, że zachorowalność na nadciśnienie tętnicze wzrosła do 32% ogółu populacji (29% kobiet i 35% mężczyzn) i do 2030 może się zwiększyć nawet do 50% [6,7]. W Projekcie POLSENIOR, w którym objęto pacjentów po 65 roku życia wykazano, że z powodu nadciśnienia tętniczego choruje 76% osób (78% kobiet i 72% mężczyzn) [7]. W programie WOBASZ w grupie osób ze stwierdzoną chorobą wieńcową mężczyźni z nadciśnieniem tętniczym liczyli 65%, zaś kobiety 64%. Prawidłowa kontrola ciśnienia występowała u 22% mężczyzn i 29% kobiet [8]. W międzynarodowym badaniu EUROASPIRE III wykazano źle kontrolowane ciśnienie tętnicze u 60% pacjentów z rozpoznaną CHNS [9].

Cel pracy

Celem badań była ocena wpływu zrealizowanego programu edukacyjnego na zmianę wyników pomiarów antropometrycznych oraz ciśnienia tętniczego u pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca.

Materiał i metody

Badanie zostało przeprowadzone wśród 200 pacjentów leczonych w Specjalistycznej Poradni Kardiologicznej z powodu choroby niedokrwiennej serca. Wiek pacjentów zawierał się w przedziale 65 lat – 74 lata. Pacjentów podzielono na dwie grupy (grupę A-edukowaną) oraz (grupę B-nieedukowaną). Początkowo każda z grup liczyła po 100 osób. Badanie zrealizowano w trzech etapach. W pierwszym etapie wykonano pomiary antropometryczne oraz pomiar ciśnienia tętniczego krwi u wszystkich 200 pacjentów (grupa edukowana i grupa kontrolna). W drugi etap badania, który był etapem szkoleniowym pacjenci otrzymali informacje na temat szkodliwości czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca oraz sposobów ich eliminacji. W programie szkoleniowym ostatecznie pozostało 93 pacjentów (7 osób zrezygnowało z udziału w projekcie), grupę tę oznaczono jako grupę A1. Pozostali badani (97 osób, 3 osoby nie zgłosiły się do drugiej części badania), zaznaczono jako grupę B1, stanowili grupę kontrolną. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie Kardiologii w Warszawie (IK-NP.-0021-34/1433/14). Efekty działań edukacyjnych ocenioną po 6 miesiącach. Obliczenia wykonano w programie IBM SPSS 23.0. Parametry ilościowe opisano średnią arytmetyczną, odchyleniem standardowym, medianą, wartością minimalną i maksymalną. Zgodność z rozkładem normalnym sprawdzono przy zastosowaniu testu Kołmogorowa-Smirnowa. Gdy nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym do oceny różnic między grupami w zakresie zmiennych ilościowych zastosowano nieparametryczny test U-Manna-Whitney'a. W celu oceny zależności między zmiennymi nominalnymi oraz różnic w rozkładach częstości odpowiedzi między grupami wykonywano tabele kontyngencji oraz zastosowano testy Chi². Dla tabel 2 x 2 zastosowano dokładny test Fishera. Celem zbadania zależności między zmiennymi jakościowymi wykorzystywano współczynnik V Cramera. Analizowane parametry opisano liczebnością oraz wartością procentową. Jako graniczny poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonej analizy, stwierdzono, że 60% pacjentów z grupy A oraz 59% pacjentów z grupy B leczyło się z powodu nadciśnienia tętniczego, natomiast zawał przeżyło 46% osób z grupy A oraz 38% osób z grupy B. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego oraz zawału serca zarówno w pierwszym jak i w drugim badaniu były podobne.

Przed rozpoczęciem programu edukacyjnego dokonano oceny parametrów antropometrycznych (masy ciała, wzrostu, BMI, obwodu pasa, obwodu bioder, WHR) oraz wartości ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP). Średnia masa ciała oraz obwód pasa w grupach A i B wyniosły odpowiednio (83,79 kg;

97,99 cm; 82,22 kg; 97,31 cm), przy czym 138 kg i 130 kg to największa masa ciała w grupach A i B. Ponowna ocena wykonanych pomiarów antropometrycznych, ciśnienia skurczowego po przeprowadzeniu programu szkoleniowego nie wykazała istotnych statystycznie różnic, niemniej jednak średnie wartości analizowanych parametrów uległy poprawie. Średnia masa ciała w grupie A wynosiła 83,79, a w badaniu drugim (grupa A1) – 83,25. Natomiast w grupie B1 w porównaniu z grupą B nastąpił wzrost średnich wartości masy ciała z 82,22 na 82,84. W badaniu pierwszym maksymalna wartość ciśnienia SBP w grupie A wynosiła 180 mmHg (SD = 15,25), zaś w badaniu drugim w grupie A1 (edukowana) 150 mmHg (SD = 10,51).

Tabela I. Statystyki opisowe pomiarów antropometrycznych A, A1, B, B1

Table I. Descriptive statistics of anthropometric measurements A, A1, B, B1

Grupa	Parametr	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Badana A	Masa ciała [kg]	83,79	16,58	82,00	46	138
	Wzrost [cm]	168,86	8,72	169,50	150	184
	BMI [kg/m ²]	29,28	4,78	28,22	18,90	44,62
	Obwód pasa [cm]	97,99	12,77	98,00	70	133
	Obwód bioder [cm]	105,52	9,07	105,00	86	130
	WHR	0,93	0,08	0,94	0,72	1,10
	SBP [mmHg]	132,30	15,25	130,00	100	180
	DBP [mmHg]	82,05	9,19	80,00	60	100
Badana A1	Masa ciała [kg]	83,25	16,04	82,00	46	136
	Wzrost [cm]	168,85	8,76	169,00	150	184
	BMI [kg/m ²]	29,08	4,52	28,08	18,90	44,62
	Obwód pasa [cm]	97,78	11,76	98,00	70	131
	Obwód bioder [cm]	104,97	8,28	105,00	85	128
	WHR	0,93	0,08	0,94	0,72	0,99
	SBP [mmHg]	129,73	10,51	130,00	100	150
	DBP [mmHg]	81,29	8,00	80,00	60	90
Kontrolna B	Masa ciała [kg]	82,22	16,23	81,50	54	130
	Wzrost [cm]	169,11	8,79	169,50	148	187
	BMI [kg/m ²]	28,63	4,51	28,06	20,76	43,44
	Obwód pasa [cm]	97,31	12,73	97,50	70	130
	Obwód bioder [cm]	106,36	10,35	105,00	80	143
	WHR	0,91	0,08	0,91	0,71	1,12
	SBP [mmHg]	131,40	14,55	130,00	100	170
	DBP [mmHg]	80,45	9,21	80,00	60	100
Kontrolna B1	Masa ciała [kg]	82,84	16,33	82,00	54	133
	Wzrost [cm]	168,90	8,83	169,00	148	187
	BMI [kg/m ²]	28,73	4,53	28,09	20,82	43,77
	Obwód pasa [cm]	97,35	12,76	98,50	70	132
	Obwód bioder [cm]	107,36	10,39	105,00	82	145
	WHR	0,92	0,08	0,92	0,72	1,14
	SBP [mmHg]	130,67	13,80	130,00	100	170
	DBP [mmHg]	80,41	8,95	80,00	60	100

Tabela II. Charakterystyka porównawcza pomiarów antropometrycznych oraz ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w grupach A, A1, B, B1

Table II. Comparative characteristics of anthropometric measurements and systolic pressure and diastolic in groups A, A1, B, B1

Parametr	Grupy	Z	p
Masa ciała	A Vs A1	-0,194	0,846
	A1 Vs B1	-0,512	0,609
	B Vs B1	-0,131	0,896
Wzrost	A Vs A1	-0,009	0,993
	A1 Vs B1	-0,103	0,918
	B Vs B1	-0,0198	0,843
BMI	A Vs A1	-0,124	0,901
	A1 Vs B1	-0,563	0,573
	B Vs B1	-0,065	0,948
Obwód pasa	A Vs A1	-0,062	0,951
	A1 Vs B1	-0,261	0,794
	B Vs B1	-0,114	0,909
Obwód bioder	A Vs A1	-0,380	0,704
	A1 Vs B1	-0,765	0,444
	B Vs B1	-0,034	0,973
WHR	A Vs A1	-0,186	0,853
	A1 Vs B1	-1,424	0,155
	B Vs B1	-0,196	0,844
SBP	A Vs A1	-0,800	0,424
	A1 Vs B1	-0,577	0,564
	B Vs B1	-0,341	0,733
SDP	A Vs A1	-0,563	0,573
	A1 Vs B1	-0,827	0,408
	B Vs B1	-0,101	0,919

Natomiast maksymalna wartość ciśnienia DBP w grupie A wynosiła 100 mmHg (SD = 9,19), zaś w badaniu drugim grupa A1 (edukowana) 90 mmHg (SD = 8,00). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach I i II.

Oceniając rozkład BMI wśród grup przed realizacją programu edukacyjnego wykazano, że w grupie A 55% pacjentów miało nadwagę, zaś otyłość I, II i III stopnia odpowiednio (17%, 8% i 6%), otyłość brzuszna dotyczyła 48% osób. Natomiast w grupie B nadwagę stwierdzono u 40% pacjentów, a otyłość I, II, III stopnia miało odpowiednio (28%, 6%, 1%), otyłość brzuszna wykazano u 39% badanych. Statystycznie istotne różnice w badaniu pierwszym wykazano w wyniku podziału BMI na poszczególne wartości prawidłowe, nadwagę i otyłość. W grupie A było istotnie więcej

osób z nadwagą i otyłością III stopnia niż w grupie B ($p < 0,017$). W ocenie pozostałych parametrów WHR, SBP, SDP po dokonaniu podziału na wartości prawidłowe i nieprawidłowe nie wykazano statystycznie istotnych różnic. W badaniu drugim, po upływie 6 miesięcy procentowy rozkład badanych cech wartości BMI wskazuje na zmniejszenie w grupie A1 odsetka osób z otyłością II i III stopnia odpowiednio (z 8% na 5,4%; z 6% na 4,3%) i niewielki wzrost odsetka osób z wagą prawidłową (z 14% na 15,1%). Statystycznie istotne różnice wykazano w rozkładzie w zależności od wartości SBP i SDP w grupach A i A1 oraz A1 i B1. W obu grupach odsetek osób z nieprawidłowymi wartościami ciśnienia zarówno skurczowego jak

i rozkrczowego zmniejszył się. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach III-VI.

Omówienie

Otyłość stanowi problem światowy. W latach 1980

Tabela III. Rozkład BMI w grupach A, A1, B, B1

Table III. Schedule BMI in groups A, A1, B, B1

BMI [kg/m ²]	Badana A		Badana A1		Kontrolna B		Kontrolna B1	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Prawidłowe	14	14,0	14	15,1	25	25,0	24	24,7
Nadwaga	55	55,0	50	54,0	40	40,0	40	41,2
Otyłość I stopnia	17	17,0	20	21,6	28	28,0	27	27,8
Otyłość II stopnia	8	8,0	5	5,4	6	6,0	5	5,2
Otyłość III stopnia	6	6,0	4	4,3	1	1,0	1	1,03
Ogółem	100	100,0	93	100,0	100	100,0	97	100,0

Tabela IV. Rozkład WHR w grupach A, A1, B, B1

Table IV. Schedule WHR in groups A, A1, B, B1

WHR	Badana A		Badana A1		Kontrolna B		Kontrolna B1	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Prawidłowe	52	52,0	47	50,8	61	61,0	59	60,8
Otyłość brzuszna	48	48,0	46	49,7	39	39,0	38	39,1
Ogółem	100	100,0	93	100,0	100	100,0	97	100,0

Tabela V. Rozkład RR w grupach A, A1, B, B1

Table V. Schedule RR in groups A, A1, B, B1

Wartość RR [mmHg]		Badana A		Badana A1		Kontrolna B		Kontrolna B1	
		n	%	n	%	n	%	n	%
SBP[mmHg]	Prawidłowe	83	83,0	87	94,0	81	81,0	79	81,2
	Nieprawidłowe	17	17,0	6	6,5	19	19,0	18	18,5
Ogółem		100	100,00	93	100,00	100	100,00	97	100,00
DBP[mmHg]	Prawidłowe	95	95,0	93	100,0	93	93,0	91	93,7
	Nieprawidłowe	5	5,0	0	0,0	7	7,0	6	6,2
Ogółem		100	100,0	93	100,0	100	100,0	97	100,0

Tabela VI. Charakterystyka porównawcza BMI, WHR, SBP, SDP w zależności od wartości w grupach A, A1, B, B1

Table VI. Comparative characteristics of BMI, WHR, SBP, SDP depending on the values in groups A, A1, B, B1

Parametr	Grupy	Chi ²	df	V	p
BMI	A Vs A1	1,32	4	0,08	0,858
	A1 Vs B1	6,50	4	0,19	0,165
	B Vs B1	0,08	4	0,02	0,999
WHR	A Vs A1	0,04	1	0,02	0,839
	A1 Vs B1	2,04	1	0,10	0,154
	B Vs B1	0,02	1	0,01	0,874
SBP	A Vs A1	5,11	1	0,16	0,024
	A1 Vs B1	6,30	1	0,18	0,012
	B Vs B1	0,00	1	0,00	0,937
SDP	A Vs A1	4,77	1	0,16	0,029
	A1 Vs B1	5,94	1	0,18	0,015
	B Vs B1	0,05	1	0,02	0,818

– 2008 średnie BMI na świecie wzrosło o 0,4 kg/m² dla mężczyzn i 0,5 kg/m² dla kobiet. Według NHANES wzrost długości życia po zaprzestaniu palenia jest równoważny z utratą długości życia spowodowanej otyłością [10]. Podobne wyniki jak w badaniu własnym uzyskano w wyniku analizy Stanisławskiej i wsp. Średnia wartość BMI wynosiła 29,21 ± 5,17 kg/m² [11]. Natomiast w badaniu Zatońska i wsp. w grupie ≥ 65 otrzymano wyższe wyniki w zakresie otyłości (38,8%) niż w badaniu własnym, niższe zaś w ocenie nadwagi (42,2%) [12]. Stosunkowo odmienne wyniki niż w badaniu własnym wykazał zespół Jerzemowski i wsp. Badanie przeprowadzono między innymi w grupie osób po 65 roku życia z niewydolnością nerek oraz chorobami układu sercowo – naczyniowego, jedna z grup była dializowana. W grupie dializowanej podwyższone BMI miało 73,31%, w grupie niedializowanej 63,32%. [13]. Kolejna analiza przeprowadzona wśród starszej społeczności wykazała, że w badanej grupie nadwagę stwierdzono u 31,5% kobiet oraz 41,2% mężczyzn, natomiast otyłość występowała u 31,1% kobiet i 26,5% mężczyzn [14]. Wyniki potwierdzające duże rozpowszechnienie otyłości przedstawia portugalskie badanie AMALIA, gdzie otyłość stwierdzono u 51,6% osób wzrastającą z wiekiem i wynoszącą 57,1% w wieku 60-69 lat oraz 56% w wieku 70-79 lat [15]. Otyłość w badaniu własnym stwierdzono u 31% osób (otyłość I, II, III stopnia) w grupie A oraz 35% (otyłość I, II, III stopnia) w grupie B.

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych zdiagnozowanych chorób przewlekłych rozpowszechnionych wśród starszych osób. Według danych NHANES w grupie osób powyżej 60 roku życia w latach 2011, 2012 z powodu nadciśnienia tętniczego cierpiało 65% osób, z czego leczonych było 82,2% [10]. Wynik ten jest wyższy niż w badaniu własnym. Znacznie wyższe wartości ciśnienia tętniczego uzyskano w wyniku analizy wykonanej w starszej grupie wiekowej w badaniu POLSENIOR, gdzie odsetek kobiet z nadciśnieniem wynosił 78% oraz 72% dla mężczyzn [7]. Z kolei w badaniu Stanisławska i wsp. wśród osób z chorobą niedokrwienną serca przekroczenie wartości ciśnienia tętniczego dotyczyło 78% badanych [11]. Dane dotyczące występowania nadciśnienia tętniczego w Stanach Zjednoczonych wśród seniorów są podobne do wyników krajowych i również wyższe niż w obserwacji własnej. 76,6% kobiet oraz 63% mężczyzn cierpiało z powodu nadciśnienia tętniczego, natomiast u 48,8% było ono źle kontrolowane [16]. Wykonany

w Japonii program badań przesiewowych w kierunku oceny czynników ryzyka chorób sercowo naczyniowych wyraźnie wskazuje, że nadciśnienie tętnicze jest znacząco związane z częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych, w tym udarów mózgu. Badanie to trwało 12,5 roku i uczestniczyło w nim 10 612 Japończyków w wieku 40-74 lat [17]. W badaniu przeprowadzonym przez A. Głuchowska i wsp. wśród pacjentów kardiologicznych objętych ambulatoryjną opieką w obrębie prewencji wtórnej w wyniku przeprowadzonej edukacji między innymi uzyskano poprawę wartości ciśnienia tętniczego krwi [18]. Również poprawę kontroli ciśnienia tętniczego zaobserwowano po zastosowaniu przez lekarzy edukacji w grupie 4218 pacjentów na terenie całego kraju. Docelowo wartości prawidłowego ciśnienia tętniczego uzyskano u 79,5% kobiet oraz 76,7% mężczyzn. Początkowo zweryfikowano niski poziom wiedzy wśród pacjentów, co mogło mieć wpływ na wartości ciśnienia. Następnie podczas dwóch wizyt w odstępie trzech miesięcy dokonano edukacji oraz rozdano materiały szkoleniowe. Kontrola wykazała znaczny wzrost poziomu wiedzy pacjentów, skutkowało to dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego krwi i poprawą leczenia [19]. W przeprowadzonym badaniu własnym 59% ogółu uczestników było leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, u większości badanych podczas pomiarów odnotowano prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, które po realizacji szkolenia osiągnęły jeszcze niższą wartość, poprawiły się istotnie.

Wnioski

1. Nieprawidłowe wyniki pomiarów antropometrycznych oraz nadciśnienia tętniczego krwi stwierdzono u większości badanych pacjentów. Jest to szczególnie niepokojące zważywszy na obecność obciążeń kardiologicznych w badanej grupie.
2. Wdrożenie programu szkoleniowego nie przyniosło spodziewanych korzyści dotyczących zmniejszenia odsetka osób otyłych, wyniki nieznacznie się poprawiły. W badaniu drugim uzyskano jednak niższe wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego krwi.
3. Powyższe wyniki powinny skłaniać do kontynuowania działań edukacyjnych ukierunkowanych na tą grupę wiekową biorąc pod uwagę obciążenia starszych pacjentów innymi chorobami (część badanych osób była po przebytych zawałach mięśnia sercowego).

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Beata Dziedzic
Zakład Pielęgniarstwa Społecznego WUM
ul. Erazma Ciołka 27
01-445 Warszawa
☎ (+48 22) 877 35 97
✉ beata.dziedzic@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. Benderly M, Bojko V, Goldbourt U, et al. Relation of body mass index to mortality among men with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2010;106:297-304.
2. Torres do Rego A, Perez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, et al. Cholesterol control according to the presence of metabolic syndrome in coronary and diabetic patients. Relationship with non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Intern Med.* 2014;25(5):438-43.
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2224-60.
4. Jankowski P. Zasady profilaktyki chorób układu krążenia w 2018 roku. *Kardiologia Inwazyj.* 2017;12 (6):42-8.
5. Maciąg D, Grzegorka K, Cichońska M. Profilaktyka chorób układu krążenia prowadzona w podstawowej opiece zdrowotnej. *Probl Hig Epidemiol.* 2012;93(2):377-84.
6. Matyjaszczyk P, Hoffmann K, Bryl W. Epidemiologia wybranych czynników ryzyka chorób układu krążenia. Wyniki badania NATPOL 2011. *Przegl Kardiodiabetol.* 2011;6(4):255-62.
7. Zdrojewski T, Drygas W, Naruszewicz M i wsp. Nadciśnienie tętnicze w populacji ogólnej. W: Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E i wsp. *Hipertensjologia.* 2011;1-22.
8. Broda G, Kurjata P, Piwońska A, et al. Secondary prevention of coronary heart disease at population level in Poland. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(supl. 1):69.
9. Kotseva K, Wood D, Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet.* 2009;373:929-40.
10. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. AHA Statistical Update: Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:29-322.
11. Stanisławska J, Talarska D, Kudlińska A. Porównanie występowania czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca u chorych po przebytym zawale serca do osób bez klinicznych objawów tej choroby. *Hygeia Public Health.* 2014;49(1):127-33.
12. Zatońska K, Dąbrowska-Gaweł D, Połty-Zaradna K i wsp. Ocena wybranych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego wśród osób w wieku poprodukcyjnym mieszkających na terenie Dolnego Śląska. *Endokrynol Otyłość Zab Przem Materii.* 2012;8(2):37-43.
13. Jerzemowski J, Puchalska-Reglińska E. Wartość wskaźników BMI i WHR w ocenie nadwagi u osób starszych z niewydolnością nerek współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. *Geriatrics.* 2014;8:29-34.
14. Szczerbińska K, Piorecka B, Malinowska-Cieślak M. Fazy gotowości do zmiany zachowań i ich uwarunkowania a zachowania w sferze aktywności fizycznej i żywienia wśród starszych pacjentów objętych w Krakowie opieką pielęgniarstwa środowiskowo-rodzinnego. *Implikacje dla promocji zdrowia. Zdr Publ Zarządz.* 2011;IX(1):60-75.
15. Perdigao C, Rocha E, Duarte JS, et al. Prevalence and distribution of the main cardiovascular risk factors in Portugal – the AMALIA study. *Rev Port Card.* 2011;30(4):393-432.
16. McDonald M, Hertz RP, Unger AN, et al. Prevalence, awareness, and management of hypertension, dyslipidemia, and diabetes among United States adults aged 65 and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64 (2):256-63.
17. Kitamura A, Yamagishi K, Imano H, et al. Impact of Hypertension and Subclinical Organ Damage on the Incidence of Cardiovascular Disease Among Japanese Residents at the Population and Individual Levels-The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Circ J.* 2017;81:1022-8.
18. Gołuchowska A, Rębowska E, Drygas W. Ryzyko metaboliczne u mężczyzn z chorobą niedokrwinną serca a uczestnictwo w ambulatoryjnej kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej. *Kardiologia Pol.* 2015;73(8):656-63.
19. Dziwura-Ogonowska J, Hajduk A, Miazgowski T. Wpływ edukacji na poprawę skuteczności terapeutycznej u chorych z nadciśnieniem tętniczym stosujących złożone preparaty hipotensyjne. *Nadciśn Tętn.* 2013;17(4):314-21.

Wczesne rozpoznanie procesów otępiennych – możliwości diagnostyczne

Early diagnosis of dementia

Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Streszczenie

Możliwość wczesnego rozpoznania zaburzeń otępiennych, szczególnie jeszcze w okresie przed ujawnieniem się wyraźnych objawów klinicznych ma doniosłe znaczenie praktyczne. W opracowaniu przedstawiono w zarysie możliwości diagnostyczne związane z metodami radiologicznymi, biochemicznymi oraz klinicznymi. W chwili obecnej nie ma jednej wystarczająco użytecznej metody wczesnego rozpoznania procesu otępiennego. Najbardziej racjonalną strategią, pozwalającą znacznie zwiększyć dokładność diagnostyczną jest łączenie metod oceny klinicznej, radiologicznej i biochemicznej. *Geriatrics 2018; 12: 91-98.*

Słowa kluczowe: otępienie, wczesne rozpoznanie

Abstract

Early diagnosis of dementia, particularly at the stage when the clinical symptoms first start to arise, has important practical implications. This paper describes currently available methods for the diagnosis of dementia, including radiological, biochemical, and clinical assessments. There is currently no valid method for an early diagnosis of dementia. A gold standard method for the early diagnosis of dementia would combine clinical, radiological and biochemical assessments. *Geriatrics 2018; 12: 91-98.*

Keywords: dementi, early diagnosis

Zaburzenia demencyjne należą obecnie do najczęstszych chorób u osób w wieku podeszłym. Jak się szacuje ponad trzydzieści pięć milionów ludzi na świecie cierpi z powodu różnych postaci otępień. Liczba ta będzie wykazywała ciągły wzrost i około roku 2050 może osiągnąć wartość 115 milionów [1]. Pomimo intensywnych wysiłków zmierzających do opracowania metod terapii przyczynowej, nadal nie posiadamy żadnych skutecznych środków mogących w istotny sposób powstrzymać narastający proces otępienny [2]. Podstawową przeszkodą na drodze do opracowania skutecznych metod terapeutycznych jest brak należytej wiedzy o czynnikach etiologicznych procesów. Wprawdzie w odniesieniu do części otępień w przebiegu choroby Alzheimera wskazano na podłoże dziedziczne, a ściślej jako przyczynę wskazano mutacje dotyczące genów presenilina 1, presenilina 2 oraz kodującej genu APP (gen prekursorowego białka

amyloidu) to jednak tego rodzaju zachorowania stanowią zaledwie 1% wszystkich przypadków otępień typu Alzheimera [3].

W przypadku zaburzeń otępiennych, podobnie jak w każdej chorobie przewlekłej, istotne znaczenie ma czas postawienia właściwego rozpoznania. Tymczasem w odniesieniu do większości rodzajów otępień ich początek jest zwykle trudny do ustalenia, a rozpoznanie najczęściej ma miejsce dopiero po wyraźnym ujawnieniu się objawów klinicznych. Dodatkowym wyzwaniem jest zróżnicowanie początkowych okresów otępienia od innych stanów również związanych z upośledzeniem funkcji poznawczych. W tym szczególnie znaczenie ma różnicowanie z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (ang. mild cognitive impairment) (MCI). Obecność MCI stanowi istotny czynnik ryzyka dalszego rozwoju otępienia. Zakłada się, że w ciągu 3-4 lat u ponad 50% osób z rozpoznaniem MCI rozwinie

się pełnoobjawowe otępienie. Jednocześnie u znacznej osób z rozpoznaniem MCI nie będzie dochodziło do dalszego upośledzenia funkcji poznawczych [4]. Zasadniczym problemem jest odróżnienie stabilnych postaci MCI (tj. takich, które nie będą wykazywały progresji w kierunku otępienia) od początkowych etapów otępień. Problem jest trudny, ponieważ większość pacjentów w okresie przedklinicznym otępień, szczególnie otępień na podłożu procesów neurodegeneracyjnych, wykazuje objawy typowe dla MCI [5].

Od dawna poszukuje się markerów wskazujących na obecność już toczącego się procesu otępiennego, szczególnie o charakterze alzheimerowskim. Jak do tej pory nie znaleziono żadnego, który byłby patognomiczny dla otępienia. Swego czasu wielkie nadzieje wiązano z odkryciem apolipoproteiny, a ściślej allelu $\epsilon 4$ genu kodującego apolipoproteinę *E* (APOE), która uważana jest za najbardziej znaczący genetyczny czynnik ryzyka dla sporadycznych form otępienia [6]. Nie jest jednak tak, że stwierdzenie obecności ApoE $\epsilon 4$ ma znaczenie decydujące dla dalszego stanu funkcji poznawczych. Jest to czynnik ryzyka, a nie czynnik determinujący rozwój otępienia. Podobnie czynniki histopatologiczne będące podstawą morfologicznego rozpoznania choroby nie są swoistym elementem chorobowym. I tak w przypadku choroby Alzheimera (AD) można jedynie mówić o pewnej akumulacji białka amyloidu-beta ($A\beta$) oraz większym niż przy normalnym starzeniu się mózgowia gromadzeniu się skupisk neurofilamentów [7].

Z drugiej jednak strony z uwagi na to, że procesy neurodegeneracyjne prowadzące w efekcie do objawów otępiennych zastają uruchomione na długo przed klinicznym ujawnieniem się otępienia stwarza możliwość wczesnej diagnostyki w okresie przedklinicznym. Istnieje kilka obszarów badań mogących mieć znaczenie dla wczesnego rozpoznania procesu otępiennego.

Badania neuroobrazowe

W zakresie badań neuroobrazowych szczególnie obiecujące wydaje się być spostrzeżenie mniejszego metabolizmu glukozy w niektórych obszarach mózgu (tylny zakręt obręczy, kora ciemieniowa, skroniowa i przedczołowa) u osób z chorobą Alzheimera. Jednak, co szczególnie interesujące, tendencja do redukcji metabolizmu we wspomnianych obszarach ujawnia się już w stosunkowo młodym wieku i wyprzedza początek otępienia o całe dziesięciolecie. Tendencja do

redukcji metabolizmu była zwłaszcza wyraźna u osób nosicieli ApoE4 [8].

Jak dowodzą badania, zarówno histopatologiczne, jak i neuroobrazowe, złogi amyloidu ($A\beta$) pojawiają się na wiele lat przed początkiem klinicznym choroby i pierwotnie wykazują rozproszenie w strukturach kory nowej, a następnie wykazują coraz większą tendencję do gromadzenia się w korze starej włączając hipokamp oraz struktury podkorowe (szczególnie prążkowie i jądra podstawy). Natomiast w niewielkim stopniu gromadzą się mózdzku i struktura pnia mózgu [9].

Spostrzeżenie to wykorzystuje się w badaniu pozytonowej emisyjnej tomografii (PET) w kombinacji z podaniem czynników, które wykazują zdolność do wiązania się ze złoгами $A\beta$ w mózgu. Pozwala to przyżyciowo zobrazować wielkość i rozmieszczenie tych ostatnich w mózgowiu. Stosuje się kilka znaczników (radioznaczników) $A\beta$, w tym znakowane węglem ([C-11]-labeled radiotracer PiB) lub fluorem ([F-18]-florbetaben, [F-18]-AV-45), [F-18]-Flutemetamol). Najbardziej interesujące spostrzeżenia w świetle wczesnego rozpoznania procesów otępiennych dotyczą opracowanego w Pittsburgu znacznika PiB ([C-11]-labeled Pittsburgh Compound-B) [10]. Okazuje się, że prowadząc systematyczne obserwacje osób z AD notuje się coroczny średni przyrost złożeń wynoszący 4% [11]. Z drugiej jednak strony pomiędzy poszczególnymi osobami z AD notuje się znaczne różnice [12]. Ponadto okazuje się, że przyrost depozytów $A\beta$ następuje wolno, przez co u znacznej części badanych jest niemożliwy do zaobserwowania, przynajmniej w ciągu roku – dwóch. Ponadto sugeruje się, że po pewnym okresie rozwoju zmian chorobowych, nie następuje dalsze gromadzenie depozytów $A\beta$ [13]. Kolejnym elementem znacznie podważającym wartość badania PiB-PET dla wczesnego wykrycia procesów otępiennych jest i to, że u znacznej części osób w wieku podeszłym (10-30%) bez zaburzeń poznawczych obserwuje się wyraźną koncentrację złożeń $A\beta$ [14].

Inną metodą o potencjalnym znaczeniu dla wczesnej diagnostyki zaburzeń otępiennych jest badanie techniką PET przy zastosowaniu fluorodehydroglukozy (FDG-PET) ([F-18]-fluorodeoxyglucose), która umożliwia określenie zmian w metabolizmie glukozy i przepływie krwi w mózgowiu. Stwierdzany tą metodą zmniejszony metabolizm w obszarze skroniowo – ciemieniowym koreluje z zaburzeniami pamięci epizodycznej i uważany jest za charakterystyczny, przynajmniej w otępieniach typu Alzheimera [15]. Metodą

pozwalająca poszerzyć możliwości diagnostyczne jest łączenie różnych technik neuroobrazowych. I tak przykładowo jednoczesne badanie FDG-PET and PiB-PET ujawnia odwrotną zależność pomiędzy nimi, ale tylko w obrębie obszaru skroniowo ciemieniowego, przy braku takiej zależności w obszarach czołowych, sugeruje to, że zmniejszony metabolizm w strukturach korowych może być związany z patologią [16].

Techniką umożliwiającą stosunkowo dokładną ocenę zarówno istoty szarej jak i białej jest badanie MRI. Szczególnie wydaje się wartościowe dla oceny zmian w istocie szarej powodowanych maszyną utratą neuronów. Obszarem mózgu najbardziej dotkniętym zmianami w przebiegu choroby Alzheimera są środkowe obszary płatów skroniowych. Inne obszary też są dotknięte zmianami, ale są one mniej stałe i o znacznie zróżnicowanym natężeniu [17]. Zakłada się, że najwcześniejsze zmiany ubytkowe, rejestrowane w MRI dotyczą hipokampa i wykazują odwrotną korelację z wynikami techniki PiB-PET, ponadto w przeciwieństwie do PiB-PET narastanie zmian atroficznych obserwuje się wraz z przebiegiem choroby [18].

Inną metodą, będącą pewną modyfikacją MRI jest Obrazowanie Tensora Dyfuzji (diffusion tensor imaging) (DTI). Dzięki tej metodzie można zobrażać szczegóły anatomiczne istoty białej mózgu, co umożliwia monitorowanie stopnia zaawansowania choroby. Ocena istoty białej przy pomocy DTI ujawnia, że w chorobie Alzheimera dochodzi do nasilonego uszkodzenia włókien łączących hipokampa z tylnym zakrętem obręczy [19]. Wprawdzie zmiany zwyrodnieniowe powodujące kliniczne objawy otępienia, pod postacią zaburzeń poznawczych związane są głównie z istotą szarą, ale uważa się, że uszkodzenia istoty białej, szczególnie w obszarze skroniowo - ciemieniowym stanowią odzwierciedlenie zmian degeneracyjnych dotyczących istoty szarej i mogą być pewnym jej miernikiem [20].

Jądrowy rezonans czynnościowy (fMRI) stosowany ciągle jeszcze przede wszystkim doświadczalnie ocenia przepływ krwi i jej wysycenie tlenem, co ma być wykładnikiem aktywności neuronalnej i umożliwiać jej rejestrację w czasie rzeczywistym. Jest to metoda, która pozwala śledzić zmiany aktywności określonych obszarów mózgowia w trakcie podejmowania różnego rodzaju zadań i odnoszenie obserwacji do stanu notowanego w spoczynku. U osób z rozpoczynającymi się zmianami otępiennymi obserwuje się redukcję aktywności mózgowia, a szczególnie okolicy hipokampa

w trakcie wykonywania zadań angażujących pamięć epizodyczną [21]. Jednak, co jest spójne z poprzednio prezentowanymi wynikami badań innymi technikami, obserwuje się też obniżenie aktywności spoczynkowej [22]. Szczególnie analiza aktywności spoczynkowej może mieć wartość diagnostyczną. Mianowicie u osób zdrowych tzw. sieci aktywności bazowej (ang. default network of brain regions) pozostają aktywne również w okresach spoczynku (rozumianego jako niewykonywanie zadań angażujących funkcje poznawcze), natomiast stają się nieaktywne wraz z zaangażowaniem procesów poznawczych skoncentrowanych na zewnętrznych bodźcach [23]. Zależności takiej nie wykazują osoby dotknięte AD [19]. Powyższe zmiany notowane w badaniu fMRI pokrywają się lokalizacyjnie ze zmniejszonym metabolizmem uwidocznionym w badaniu FDG-PET. Z punktu widzenia poruszanego tematu ważne jest, że zmiany te korelują jednocześnie ze zwiększeniem PiB-PET, zwłaszcza stają się one widoczne w późniejszych okresach przedklinicznych [24].

Inne wskaźniki biologiczne

Zwiększenia poziomu β -amyloidu ($A\beta$) oraz białka tau można oczekiwać nie tylko w tkance mózgowej, ale też w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w osoczu, co pozwala metodami biochemicznymi wskazać na zwiększenie ryzyka rozwoju otępienia (szczególnie typu Alzheimera) [25,26]. Opracowano metody umożliwiające ocenę ich stężenia w oparciu, o które podejmuje się próby przewidywania progresji dalszych zmian.

Ocenie różnymi metodami w płynie mózgowo-rdzeniowym podlega kilka biomarkerów, jednak najbardziej rozpowszechniona jest ocena stężenia β -amyloidu₄₂ ($A\beta_{42}$), oraz ogólnej zawartości białka tau jak i fosforyzowanej postaci tau [26]. Przyjmuje się, że podwyższenie poziomu $A\beta$ oraz białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym wskazuje na ryzyko rozwoju choroby Alzheimera [27]. Obecnie największe zainteresowanie jako potencjalne wykładniki procesu zwyrodnieniowego wzbudzają trzy markery izolowane z płynu mózgowo-rdzeniowego, rozpuszczalny amyloid $A\beta_{1-42}$, ufosforylowane białko tau, całkowite białko tau.

Znaczenie każdego z powyższych czynników jest nieco inne, ale jak wspomniano każdy z nich pozwala wnioskować co do nasilenia procesu zwyrodnieniowego. W sposób najbardziej bezpośredni utratę neuronów w mózgowiu pozwala wyznaczyć ocena całkowitego

tego białka tau, jednak podobnie jak to ma miejsce i z pozostałymi markerami nie jest to czynnik swoisty dla określonego typu procesu otępiennego. I tak czynnik ten będzie podniesiony zarówno w chorobie Alzheimera jak i innych stanach powodujących utratę neuronów, zarówno z kręgu tzw. chorób pierwotnie zwyrodnieniowych jak i naczyniopochodnych (np. udar mózgu). Podobnie poziom ufosforylowanego białka tau odzwierciedla nasilenie patologii neurofibrylarnej niezależnie od czynnika etiologicznego [28]. Z kolei rozpuszczalne $A\beta_{1-42}$ wykazuje odwrotną zależność w stosunku do depozytów $A\beta$ w mózgowiu oraz z oceną depozytów amyloidowych ocenionych badaniem PiB-PET [29].

Pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego nie jest zabiegiem obojętnym i dość często stanowi przeszkodę dla oceny biomarkerów. Jednak płyn mózgowo-rdzeniowy nie jest jedynym źródłem pozyskiwania biomarkerów. Niektóre parametry biochemiczne, związane z otępieniem (zwłaszcza otępieniem w chorobie Alzheimera) można oznaczyć w osoczu. Dotyczy to frakcji amyloidu $A\beta_{40}$ i $A\beta_{42}$. W części badań wskazano, że wzrost poziomu $A\beta_{40}$ przy jednoczesnym względnym (w stosunku do $A\beta_{40}$) obniżeniu poziomu $A\beta_{42}$ może zapowiadać wyraźną, prowadzącą do otępienia progresję zaburzeń funkcji poznawczych [30]. Spostrzeżenie to jednak nie uzyskało potwierdzenia w innych badaniach [31].

Ocena tzw. biomarkerów z kilku powodów nie pozwala, przynajmniej jak dotąd, na jednoznaczne określenie ryzyka dalszej progresji zmian zwyrodnieniowych. Ważną tego przyczyną jest już wspomniany brak specyficzności badanych czynników. Występują one również u osób starzejących się bez istotnych zaburzeń funkcji poznawczych. Różnice mają wyłącznie charakter ilościowy. Wreszcie ich stopień zmian w trakcie procesu nie jest jednoznacznie skorelowany z postępowaniem choroby, szczególnie odnosi się to do beta amyloidu. W efekcie trudno jest określić parametryczne wartości wskazujące na niskie, bądź wysokie ryzyko rozwoju otępienia. Ponadto parametry poszczególnych testów znacznie się od siebie różnią w zależności od producenta. Nawet przy stosowaniu tych samych metod (jednego producenta) osiąga się niską zgodność międzylaboratoryjną. Ponadto należy mieć na uwadze, że ocena $A\beta_{42}$ może mieć znaczenie jedynie dla części procesów otępiennych, z grupy tzw. amyloidopatii, nie odnosi się natomiast do procesów mających inne podłoże patogenetyczne.

Ocena kliniczna

Istotne znaczenie we wczesnym rozpoznaniu zaburzeń otępiennych ma dokładna ocena kliniczna osób, które jeszcze nie prezentują wyraźnych zmian otępiennych. Szczególnie przydatne jest szczegółowe badanie neuropsychologiczne. Okazuje się bowiem, że pewne kategorie zaburzeń poznawczych znacznie wyprzedzają kliniczny początek otępienia. [32]. Szczególne znaczenie przypisuje się ocenie odroczonego przypomnienia, upośledzenie w zakresie tej funkcji wydaje się być cechą wskazującą na duże ryzyko rozwoju otępienia w ciągu najbliższych lat. Odnosi się to szczególnie dla otępienia w przebiegu choroby Alzheimera [33]. Z drugiej jednak strony przy ocenie stopnia nasilenia zaburzeń trzeba pamiętać, że pomiędzy osobami mogą zachodzić znaczne różnice, niezależnie od stopnia nasilenia procesu biologicznego. Funkcjonowanie kliniczne stanowi wypadkową wielu czynników, w tym zgodnie z koncepcją rezerwy poznawczej możliwe jest efektywne kompensowanie, nawet przez długi okres czasu, niekiedy głęboko już posuniętych zmian morfologicznych [34].

Aczkolwiek ciągle istnieją pewne rozbieżności co do oceny znaczenia poszczególnych funkcji dla wczesnego rozpoznania otępienia to możliwe jest wskazanie obszarów o kluczowym znaczeniu diagnostycznym. Największą wartość diagnostyczną wydaje się mieć ocena werbalnej pamięci epizodycznej. Pamięć epizodyczna zarówno werbalna jak i wizualna zdaje się być uznawana za najlepszy predyktor ewentualnej dalszej progresji w kierunku AD. Zaburzenia w tym zakresie wykazują dość dobrą korelację ze zmianami strukturalnymi, szczególnie z patologią neurofibrylarą, zwłaszcza w przyśrodkowych okolicach okołoczerwonych, korze wężomózgowia i hipokampie [35]. Ważnym, a często zaniedbywanym obszarem oceny funkcji poznawczych są zdolności językowe. Tymczasem zdaniem licznych publikacji fluencja słowna będąca miernikiem pamięci semantycznej należy do najwcześniejszych obszarów dotkniętych procesem patologicznym [36,37]. Ten rodzaj zaburzeń może następować równolegle lub wkrótce po ujawnieniu pierwszych sygnałów świadczących o dysfunkcjach w zakresie pamięci epizodycznej [38]. Znajdują się też doniesienia sugerujące, że fluencja słowna jest pierwszym obszarem kognitywnym dotkniętym procesem otępiennym (przynajmniej w odniesieniu do AD), którego zaburzenia wyprzedzają upośledzenie zarówno niewerbalnej pamięci epizodycznej jak i myślenie

abstrakcyjne [39]. Jednak znaczenie wydaje się mieć nie tylko pamięć epizodyczna werbalna, ale również towarzyszące jej zaburzenia niewerbalne [40].

Wreszcie ważne miejsce w diagnostyce neuropsychologicznej zajmuje ocena funkcji wykonawczych, których znaczenie dla wczesnej diagnostyki, szczególnie AD, zdaniem niektórych autorów jest równoważne ocenie pamięci semantycznej [41]. W niektórych postaciach procesów otępiennych dominującym w okresie przedklinicznym objawem mogą być zaburzenia funkcji wykonawczych, czego należy oczekiwać szczególnie w otępieniach czołowo – skroniowych [39]. W trakcie badania szczególną uwagę należy poświęcić zaburzeniom zdolności wzrokowo-przestrzennych, które uważa się za ważny predyktor rozwoju otępienia [42].

Osobnym zagadnieniem jest ocena tzw. objawów neuropsychiatrycznych. Wśród nich szczególne znaczenie przypada zaburzeniom nastroju. W niektórych badaniach wskazuje się, że obecność objawów depresyjnych wyraźnie podnosi ryzyko rozwoju choroby Alzheimera [43]. Obecność zaburzeń nastroju u osób w wieku przed - i emerytalnym, ale też i wcześniejszym nie powinna nigdy być lekceważona w kontekście ryzyka progresji zaburzeń poznawczych. Wskazuje się, że objawy depresji często poprzedzają o wiele lat początek otępienia [44]. Niektórzy autorzy wskazują na możliwość przyspieszaniu procesu konwersji z MCI do otępienia przez obecność objawów neuropsychiatrycznych, nie tylko depresyjnych [45, 46]. Własne badania jednak sugerują, że to szybciej toczący się proces neurozwyrodnieniowy odpowiedzialny jest za częstsze występowanie objawów pozapoznawczych [47].

W podsumowaniu znaczenia obrazu klinicznego dla wczesnego rozpoznania toczącego się procesu otępiennego można wskazać, że w miarę narastania zmian mózgowych dochodzi do stopniowego narastania zaburzeń poznawczych (szczególnie pamięci werbalnej i wzrokowej oraz procesów wzrokowo-przestrzennych, ale też tempa procesów poznawczych, fluencji słownej, zakresu uwagi słuchowej [36, 48]. Może pojawiać się szereg objawów neuropsychiatrycznych, w tym zwłaszcza zaburzenia nastroju, którym stopniowo zaczynają towarzyszyć też inne (zaburzenia snu, niepokój, apatia, drażliwość), wreszcie obecne są różnego rodzaju skargi subiektywne związane początkowo i przede wszystkim z obszarem pamięci.

Im dłuższy okres poprzedza początek klinicznej manifestacji otępienia, tym zaburzenia są mniej nasilone i przez to dla ich identyfikacji konieczne

jest wykorzystanie dokładnych metod badawczych. Wprawdzie rozpoznanie otępienia ułatwia cały szereg tzw. testów skryningowych (jednym z najbardziej znanych jest MMSE), jednak stają się one przydatne dopiero po przejściu procesu w kliniczną jego manifestację. Z badań klinicznych ułatwiających rozpoznanie fazy przedklinicznej otępienia niezastąpione jest kompetentne badanie neuropsychologiczne. Rzeczywistą wartością diagnostyczną takie badania zyskują zwłaszcza przy powtórnej ocenie. Nic nie wydaje się lepszym potwierdzeniem toczącej się już progresji zaburzeń poznawczych niż udokumentowanie dynamiki procesu w powtórzonym badaniu neuropsychologicznym. Wątpliwości może budzić interwał między poszczególnymi badaniami konieczny dla stwierdzenia ewentualnych zmian. Wydaje się, że w okresie przedklinicznym, kiedy narastanie zaburzeń poznawczych jest jeszcze stosunkowo wolne taki okres wynosi od 6 do 12 miesięcy.

Jak przedstawiono powyżej wprawdzie jest kilka metod znacznie ułatwiających rozpoznanie toczącego się już procesu zwyrodnieniowego, który jeszcze nie osiągnął nasilenia klinicznego otępienia, ale żadna z tych metod nie jest dostatecznie specyficzna. Przyczyną jest to, że zmiany tak kliniczne jak i leżące u ich podłoża morfologiczne uważane w obecnej chwili za kluczowe dla procesów otępiennych nie mają zasadniczo cech swoistych dla danego procesu. Tak ocena kliniczna jak i badania podstawowe nie wskazały, jak dotąd, na jakikolwiek element patognomiczny. Różnice pomiędzy otępieniem, łagodnymi zaburzeniami poznawczymi i typowym starzeniem się mają tylko i wyłącznie charakter ilościowy. Wobec tego metodą pozwalającą na zwiększenie dokładności diagnostycznej jest łączna interpretacja różnych metod diagnostycznych. Dobrego ku temu przykładu dostarczają badania neuroobrazowe. Przykładowo połączenie badania PET-PIB z oceną wolumetryczną hipokampa, znacznie zwiększa dokładność rokowania co do dalszej progresji objawów [49]. Inną postulowaną strategią jest łączna interpretacja objętości hipokampa w badaniu MRI z oceną przy pomocy DTI tylnego obszaru ciemieniowego, co ma znaczną moc predykcyjną dla postępu deficytów pamięci [50]. Jeszcze innym przykładem jest łączna ocena wielkości atrofii istoty szarej (MRI) z wielkością hypometabolizmu w tylnym zakręcie obręczy (badanie FDG-PET). Połączenie tych dwóch badań pozwala ze znacznie większą dokładnością przewidzieć kliniczną progresję objawów niż miało to miejsce przy

osobnej interpretacji wyników [51]. Dalsze zwiększenie dokładności wnioskowania prognostycznego umożliwia rozszerzenie interpretacji na wyniki badań neuropsychologicznych. W niektórych badaniach wskazuje się, że stwierdzenie deficytów poznawczych w ocenie neuropsychologicznej, szczególnie w odniesieniu do pamięci epizodycznej u osób, u których jednocześnie stwierdzono anomalie w badaniu FDG-PET umożliwia o wiele bardziej dokładne prognozowanie niż miało to miejsce wyłącznie w oparciu o badania kliniczne. O ile problematyczne jest poleganie przy szacowaniu dynamiki postępu choroby wyłącznie na ocenie wielkości złogów, ale już analiza stosunku $p\text{-tau}_{181p}/A\beta_{1-42}$, zwłaszcza w połączeniu z FDG-PET można przynieść wiarygodne wnioski prognostyczne [52].

W podsumowaniu należy zaznaczyć, że wczesne rozpoznanie toczącego się już procesu zwyrodnionego ma doniosłe znaczenie w wielu płaszczyznach. Jeżeli, a należy mieć taką nadzieję, w bliskiej przyszłości pojawi się skuteczny środek hamujący narastanie zmian otępiennych to pierwszorzędne znaczenie będzie miał czas jego zastosowania. Ponadto już obecnie publikuje się szereg doniesień wskazujących na użyteczność technik pozabiologicznych w spowalnianiu progresii otępienia i co warto podkreślić, skuteczność

takich metod zwiększa się przy mniejszym nasileniu zaburzeń poznawczych [53,54].

Nie ma w chwili obecnej jednej wystarczająco użytecznej metody wczesnego rozpoznania procesu otępiennego. Najbardziej racjonalną strategią, pozwalającą znacznie zwiększyć dokładność diagnostyczną jest łączenie metod oceny klinicznej z badaniami neuroobrazowymi. Problem stanowi to, że część z metod obrazowych jak chociażby obiecujący PET-PIB, poza specjalnymi programami badawczymi, pozostaje poza zasięgiem możliwości jego zastosowania w codziennej praktyce klinicznej

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Leszek Bidzan
Klinika Psychiatrii Rozwojowej,
Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Srebrniki 1; 80-282 Gdańsk
☎ (+48 58) 344 60 85
✉ leszekbidzan@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo

1. World Alzheimer Report 2010, www.alz.org
2. Schneider LS, Mangialasche F, Andreason N, et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med.* 2014;275:251-83.
3. Pastor P, Goate AM. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Curr Psychiatry Rep.* 2004;6:125-33.
4. Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2010;8:89.
5. Forlenza OV, Chiu E. Mild cognitive impairment: a concept ready to move on? *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21:529-532.
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6:734-46.
7. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:329-44.
8. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 200;101:284-9.
9. Thal DR, Rüb U, Orantes M, et al. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology.* 2002;58:1791-800.
10. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004;55:306-19.
11. Grimmer T, Tholen S, Yousefi BH, et al. Progression of cerebral amyloid load is associated with the apolipoprotein E epsilon4 genotype in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2010;68:879-84.
12. Scheinin NM, Aalto S, Koikkalainen J, et al. Follow-up of [11C]PIB uptake and brain volume in patients with Alzheimer disease and controls. *Neurology.* 2009;13;73:1186-92.
13. Kadir A, Almkvist O, Forsberg A, et al. Dynamic changes in PET amyloid and FDG imaging at different stages of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2012;33:198.
14. Quigley H, Colloby SJ, O'Brien JT. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26:991-9.

15. Silverman DH. Brain 18F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med.* 2004;45:594-607.
16. Edison P, Archer HA, Hinz R, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease. An [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology.* 2007;68:501-8.
17. Schroeter ML, Stein T, Maslowski N, et al. Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. *Neuroimage.* 2009;47:1196-206.
18. Schuff N, Tosun D, Insel PS, et al. Nonlinear time course of brain volume loss in cognitively normal and impaired elders. *Neurobiol Aging.* 2012;33:845-55.
19. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:4637-42.
20. Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, et al. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2011;32:2322.
21. Rombouts SA, Barkhof F, Veltman DJ, et al. Functional MR imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21:1869-75.
22. Rémy F, Mirrashed F, Campbell B, et al. Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: a combined structural and functional MRI study. *Neuroimage.* 2005;25:253-66.
23. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1124:1-38.
24. Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, et al. Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron.* 2009;63:178-88.
25. Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol.* 2011;121:171-81.
26. Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx.* 2004;1:213-25.
27. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA.* 2009;302:385-93.
28. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain.* 2006;129:3035-41.
29. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol.* 2006;59:512-9.
30. Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, et al. Association of low plasma Abeta42/Abeta40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2007;64:354-62.
31. Hansson O, Zetterberg H, Vanmechelen E, et al. Evaluation of plasma Abeta(40) and Abeta(42) as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2010;31:357-67.
32. Tierney MC, Yao C, Kiss A, et al. Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology.* 2005;64:1853-9.
33. Irish M, Lawlor BA, Coen RF, et al. Everyday episodic memory in amnesic mild cognitive impairment: a preliminary investigation. *BMC Neurosci.* 2011;12:80.
34. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA.* 1994;271:1004-10.
35. Taylor KI, Probst A. Anatomic localization of the transentorhinal region of the perirhinal cortex. *Neurobiol Aging.* 2008;29:1591-6.
36. Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A, et al. Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain* 1998;121:135-41.
37. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo J-M, et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: A prospective populationbased study. *Brain.* 2005;128:1093-101.
38. Grober E, Hall CB, Lipton RB, et al. Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2008;14:266-78.
39. Amieva H, Le Goff M, Millet X, et al. Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* 2008;64:492-8.
40. Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G, et al. Preclinical Alzheimer disease: Neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology.* 2004;63:2341-7.
41. Blacker D, Lee H, Muzikansky A, et al. Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Arch Neurol.* 2007;64:862-71.
42. Nicole S, Schmida, Kirsten I, et al. Neuropsychological Signs of Alzheimer's Disease 8 Years Prior to Diagnosis. *J Alzheimer's Dis.* 2013;34:537-46.
43. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology.* 2002;59:364-70.
44. Dartigues JF, Fabrigoule C, Letenneur L, et al. Epidemiology of memory disorders. *Thérapie.* 1997;52:503-6.

45. Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:584-92.
46. Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby B, et al. Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: the importance of executive dysfunction. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:364-72.
47. Bidzan L, Bidzan M, Pačhalska M. Aggressive and impulsive behavior in Alzheimer's disease and progression of dementia. *Med Sci Monit*. 2012;18:190-7.
48. Chen P, Ratcliff G, Belle SH, et al. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*. 2000;55:1847-53.
49. Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*. 2008;131:665-80.
50. Walhovd KB, Fjell AM, Amlie I, et al. Multimodal imaging in mild cognitive impairment: Metabolism, morphometry and diffusion of the temporal-parietal memory network. *Neuroimage*. 2009;45:215-23.
51. Walhovd KB, Fjell AM, Brewer J, et al. Combining MR imaging, positron-emission tomography, and CSF biomarkers in the diagnosis and prognosis of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:347-54.
52. Landau SM, Harvey D, Madison CM, et al. and On behalf of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010;75:230-8.
53. Huckans M, Hutson L, Twamley E, et al. Efficacy of cognitive rehabilitation therapies for mild cognitive impairment (MCI) in older adults: working toward a theoretical model and evidence-based interventions. *Neuropsychol Rev*. 2013;23:63-80.
54. Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA, et al. Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2011;11:55.

Muzykoterapia w kontekście pomocy osobom z demencją

Music therapy in the context of helping people with dementia

Damian Myśliński

Akademia Muzyczna im. Ignacego Jana Paderewskiego w Poznaniu

Streszczenie

Demencja jest jednostką chorobową, która dotyka osoby w wieku podeszłym. Jest często niezwykle trudna do zaakceptowania dla najbliższej rodziny chorego, która to z różnych przyczyn nie podejmuje prób terapii. Muzyka jest jedną z możliwości terapeutycznych, które zaoferować można osobom z demencją. Muzyka, która dzięki swoim mechanizmom oddziaływania na psychosomatyczny ustrój człowieka – dociera do jego wnętrza stymulując jego mózg w różnorodny sposób. Dzięki muzykoterapii możemy w sposób zarówno aktywny, jak i receptywny wywierać pozytywny wpływ na potrzebujących – choćby za pomocą śpiewu, zajęć relaksacyjnych, czy techniki songwriting. Propozycje owe, nie wyczerpują możliwości terapii muzyką dla osób z demencją, jednak wydają się na tyle kompleksowe, że ich regularne stosowanie wśród teźże grupy osób, w naszym mniemaniu, przynieść może wymiernie pozytywne skutki. *Geriatrics 2018; 12: 99-103.*

Słowa kluczowe: muzykoterapia, demencja, wiek podeszły, relaksacja

Abstract

Dementia is a disease that often affects elderly people. This affliction is often extremely difficult to accept by the sick person's immediate family, who for various reasons do not make an attempt to seek medical treatment. Music therapy is one of the possibilities, which may be offered for those suffering from dementia. Due to its special mechanisms, music reaches the inside of a human being and stimulates the brain in many ways. Music therapy can be carried out both actively and receptively through forms such as singing, relaxation training and songwriting technique. These methods are not the only ones used in music therapy for people with dementia. However, in our opinion, they are comprehensive enough to significantly improve the life quality of the affected individuals when used regularly. *Geriatrics 2018; 12: 99-103.*

Keywords: music therapy, dementia, elderly people, relaxation

Wprowadzenie

Prognozy demograficzne wskazują, że społeczeństwo starzeje się – przybywa osób w wieku późnej dorosłości. Również coraz częściej diagnozuje się wśród nich otępienie. Szacuje się, że na świecie żyje 47 milionów ludzi z demencją. W roku 2050 liczba ta ma wzrosnąć do 130 milionów [1]. W związku z tak ogromną liczbą chorych, wskazane jest poszukiwanie nowych metod leczenia, badań specjalistycznych, alternatywnych technik pracy terapeutycznej z osobami dotkniętymi demencją – dla szeroko rozumianej poprawy funkcjonowania osób z tą przypadłością, by jesień ich życia przeżyta mogła być w jak najbardziej godny sposób.

Terapeutyczna funkcja muzyki

Formą pomocy osobom w wieku podeszłym może być muzyka. Działalność terapeutyczną, za pośrednictwem muzyki odnaleźć można już w czasach starożytnych. W Biblii odnajdujemy przekaz o jej uzdrawiającej mocy: „A kiedy zły duch napadał na Saula, brał Dawid cytrę i grał. Wtedy Saul doznawał ulgi, czuł się lepiej, a zły duch odstępował od niego” [2]. Nie ma tutaj wątpliwości co do sposobu leczenia – jedynie dźwięk instrumentu mógł pozwolić Saulowi na chwilę beztróski i zapomnienia. Wszelkie ceremonie plemienne również odbywały się przy udziale muzyki. Zastosowanie tańca i muzyki dla leczenia chorób, gdzie szamani, czy czarownicy wykonywali specjalne sche-

maty ruchowo – rytmiczne, miało być jedyną drogą ku odzyskaniu zdrowia [3].

Muzyka oddziałuje na człowieka poprzez fizjologiczne i psychologiczne mechanizmy. Dzięki pobudzeniu przez muzykę procesów korowych i związanych z nimi emocjami, synchronizacji rytmów biologicznych z rytmami muzycznymi, dzięki podobieństwu bodźca muzycznego do motoryki, emocji, czy zachowań człowieka, wreszcie poprzez aktywowanie śladów pamięciowych, możemy kształtować, zmieniać, i wzbogacać osobowość pacjenta [4].

Współczesna muzykoterapia to: „dział psychoterapii, stosujący odpowiednio dobraną muzykę w leczeniu zaburzeń psychicznych; [oraz] systematyczne i metodyczne oddziaływanie muzyką w procesie diagnozy, leczenia i rozwoju osobowości” [5]. Jak pokazuje definicja, terapia muzyką nie ogranicza się jedynie do osób chorych psychicznie, lecz możliwe jest jej zastosowanie praktycznie z każdym pacjentem, bez względu na wiek, jednostkę chorobową, czy stopień niepełnosprawności [6,7].

Praca niniejsza jest próbą opisu możliwości działań muzykoterapeutycznych z osobami z demencją oraz korzyści płynących z owego postępowania.

Śpiew w kontekście pomocy terapeutycznej

Muzykoterapia jest działaniem pobudzającym do aktywności, zarówno fizycznej jak i psychicznej, przy pomocy muzyki. Muzyka w tym kontekście jest rozumiana bardzo szeroko – traktowana jako produkt do słuchania, działanie aktywne podczas gry na instrumentach, działalność w zakresie śpiewu, czy ruchu z muzyką. W tak rozległym pojmowaniu pracy z muzyką znajdujemy również odpowiednie rozwiązania w ramach pomocy osobom z chorobą otępienną, w tym z chorobą Alzheimera. Należy jedynie mieć świadomość celowości działań i pożądaných efektów, które uzyskać pragniemy stosując dane propozycje oddziaływań muzykoterapeutycznych.

Pierwszym i niezwykle istotnym działaniem jest praca z oddechem. Należy pamiętać, że prawidłowy oddech umożliwia dostarczenie niezbędnej energii dla procesów życiowych. Dlatego ćwiczenia oddechowe powinny pojawiać się regularnie podczas sesji muzykoterapeutycznych niezależnie, czy są to sesje grupowe czy indywidualne. Dodatkowo fabularyzowanie oddechu (np. w postaci rozwijającego się kwiatka – z unoszeniem rąk ku górze) pozwala na częste i mało

uciążliwe ćwiczenia zwiększające koordynację ruchową pacjenta [8].

Formą pracy, która wedle naszego doświadczenia przynosi niezmiernie pozytywne skutki jest śpiew. Dla osób z demencją jest on przeżyciem pozwalającym na chwilowy 'powrót' do czasów młodości, przypomnienie historii swojego życia, które niejednokrotnie wywołuje natężenie emocji. Dzięki przywołaniu znanych piosenek z 'dawnych lat', osoby mają możliwość otwarcia się na drugiego człowieka – opowiadania o sobie, dzielenia się swoimi przeżyciami, myślami i emocjami. Stwarza to doskonałe ujęcie integracji, poczucie wspólnoty, którą tworzą z innymi chorymi osobami. Schwabe określa to jako czynniki socjodynamiczne, czyli zagęszczanie zdolności porozumiewania się oraz wyzwalanie tychże zdolności [9].

Obserwacja osób z chorobą Alzheimera na zajęciach ze śpiewu podpowiada, iż śpiew może okazać się niezwykle cenny w rehabilitacji funkcji poznawczych. Wydaje się, że pacjenci potrafią zapamiętywać nowe, dotychczas nieznanne teksty piosenek, ich melodię i rytm. Zauważalne, przy regularnej pracy za pomocą śpiewu z osobami z demencją, są poprawy w zakresie funkcji aparatu mowy – intonacja, wyrazistość wypowiedzianych słów – obok rozwoju procesów poznawczych – szczególnie koncentracji uwagi [10].

W kontekście śpiewu warto odnieść się do badań Hanne M. Ochsner Ridder. Autorka badała osoby chorujące na demencję, w zaawansowanym stadium tej choroby. Wykazano, że śpiew terapeutyczny, oprócz pozytywnych rezultatów wskazanych powyżej, pozwala również na długotrwałą stabilizację tętna pacjentów [11]. Należy podkreślić istotność ustabilizowanego ciśnienia tętniczego krwi wśród pacjentów w podeszłym wieku – nieprawidłowości w tym zakresie, prowadzić mogą do zawału serca, czy udaru mózgu [12].

Odprężenie psychofizyczne za pomocą muzyki

Omawiając zmiany ciśnienia tętniczego krwi, należy wspomnieć o możliwościach receptywnych płynących z zastosowania muzykoterapii. Techniki skupione na słuchaniu odpowiednio zaprogramowanej muzyki, służącej mają uzyskaniu odprężenia psychofizycznego, pozbyciu się napięć (które to nieodreagowane prowadzić mogą do zaburzeń w funkcjonowaniu organizmu i chorób psychosomatycznych) [13]. Pamiętać należy, że osoby starsze z demencją,

żyjące w środowisku często dla nich nowym (np. Dom Pomocy Społecznej), czują się zagubione i samotne. Efektem zmiany warunków życia, swego rodzaju izolacji od społeczeństwa, uzależnienia od pomocy innych, nierzadko bywa pogorszenie samopoczucia oraz stres, który doprowadzić może do wspomnianych napięć psychofizycznych [14].

Jedną z możliwości przeciwdziałania powyższym zagrożeniom dla osób w późnej dorosłości jest wspomniana muzykoterapia receptywna. Słuchanie muzyki odbywa się w sposób grupowy oraz indywidualny, może być poparte sugestią słowną terapeuty (wizualizacja) lub pełnić rolę dopełnienia typowych treningów relaksacyjnych (np. trening autogenny Schultza), bądź wreszcie stanowić jedyny bodziec powodujący stan odpoczynku [15,16]. O słuszności stosowania muzykoterapii w celach stabilizacji ciśnienia tętniczego krwi, czy odreagowania psychofizycznego, świadczą liczne badania [17,18,19,20]. Na ich podstawie stwierdzić można, że zajęcia muzykoterapii receptywnej, dla osiągnięcia powyższych celów pomocy terapeutycznej osób w podeszłym wieku chorujących na demencję jest zasadne i przynieść może pozytywne, długofalowe skutki.

Otępienie wiąże się również z zachowaniami niepożądanymi, pojawiającymi się głównie w późniejszym stadium choroby. Mowa o zachowaniach społecznie nie akceptowalnych (np. agresja). Badania Ziv i wsp. [21] obrazują zastosowanie muzyki dla intensyfikacji zachowań pozytywnych i zmniejszenia zachowań negatywnych. Autorzy konkludują, że muzyka popularna lat 60 może być niezwykle cennym narzędziem wspierającym codzienne funkcjonowanie osób z demencją. Podkreślić należy, że wybrana do badania muzyka, była tą, z którą uczestnicy utożsamiali swoje lata młodości – dlatego ujednolicając, należałoby, przy doborze utworów muzycznych do muzykoterapii receptywnej, kierować się również dostosowaniem repertuaru do konkretnego pacjenta – pod względem jego możliwych zainteresowań kulturą muzyczną w młodszym wieku.

Z problemem codziennego funkcjonowania osób z demencją wiążą się również objawy depresyjne. Badania nad zmniejszaniem tychże objawów, w grupie osób w późnej dorosłości z otępieniem, opublikowała Ashida. Pacjentom zaproponowano nagrania piosenek z lat 1890- 1930. Również podczas sesji używano gitary akustycznej i afrykańskiego bębna. Wykazano, że działania terapeutyczne przy pomocy wspomnianej muzyki

i działań z instrumentami znacząco wspomagają leczenie depresji [22]. Umożliwienie słuchania muzyki osobom z demencją nie powinno stanowić żadnego kłopotu ich opiekunom, niezależnie od tego, czy osoby w wieku późnej dorosłości mieszkają w swoich domach, czy różnego rodzaju domach opieki. Możliwość zmniejszenia objawów depresyjnych, bądź choćby profilaktyka w tym zakresie oraz regulacja ciśnienia tętniczego krwi, okazja do odreagowania napięć psychofizycznych, w tak technicznie łatwy sposób, z całą pewnością winna być regularnie stosowana, nie tylko przez wykwalifikowanych muzykoterapeutów.

Songwriting

Połączeniem śpiewu ze słuchaniem muzyki może być propozycja jednej z technik muzykoterapii – songwriting (pisanie piosenek). Opiera się ona na aktywizowaniu procesów poznawczych, głównie uwagi i pamięci podczas komponowania muzyki i tekstu. Uczestnicy dzięki tej technice mają szansę na wyrażenie swoich, często ukrywanych emocji, przeżycie ich w bezpieczny sposób, a dzięki temu podniesienie swojej samooceny i samopoczucia [23,24]. Technikę tę opisali Silber i Hes [25] podczas pracy z osobami z chorobą Alzheimera. Autorzy stwierdzili, na podstawie badań, że podczas stosowania songwriting dochodzi do częściowej kompensacji uszkodzonych obszarów mózgu spowodowanych chorobą i możliwe jest tymczasowe zwiększenie możliwości poznawczych, pamięciowych i językowych. Doniesienie owe jest niezwykle istotne – pozwala mniemać, że osoby z chorobą Alzheimera mają potencjalnie duże możliwości osiągnięć poznawczych, co z pewnością przyczynić się może do podniesienia ich standardu życia. Nawet jeśli jest to działanie chwilowe, sądzimy, że jak najbardziej warto urzeczywistniania.

Praca techniką *songwriting* rozpoczyna się od rozmowy z uczestnikami, w trakcie której wybierany zostaje temat piosenki. Związany on winien być z aktualnymi emocjami uczestników, ich doświadczeniami, czy problemami. Początkowo, zwykle trudno jest pacjentom uzewnętrznić swoje odczucia na forum grupy, dlatego technika posiada kilka sposobów wstępnego działania: m.in. tzw. *Fill-in-the-Blank Technique* (niektóre słowa znanej piosenki zastępowane są przez uczestników spontanicznie wymyślanymi innymi słowami), *Song Collage Technique* (łączenie fraz ulubionych piosenek w jeden nowy utwór), czy *Client writes a poem* (uczestnik pisze wiersz o swoim życiu, z którego powstaje piosenka). Melodia w *songwriting* powstaje najczę-

ściej na bazie znanych utworów (zmieniając jedynie tekst), lub dzięki improwizacji instrumentalnej. Ta z kolei wymaga od terapeuty rzetelnego przygotowania muzycznego, by swym doświadczeniem mógł wspomagać pacjenta (wykorzystując do tego różne instrumentarium) w poszukiwaniach nowych doznań melodyczno - harmonicznym [26].

Zakończenie

Propozycje zajęć muzykoterapeutycznych przeznaczonych dla osób z demencją, przedstawione w niniejszym artykule nie wyczerpują możliwości płynących z terapii muzyką w tej chorobie. Wydają się one jednak na tyle spójne, że mogłyby stanowić fundament pracy muzykoterapeuty w zorganizowanych ośrodkach, w których przebywają, czy mieszkają chorujący na demencję oraz w indywidualnej pracy terapeutycznej. Tak zaplanowane postępowanie oddziaływać może na całą sferę psychosomatyczną uczestnika, poprzez działania aktywne i receptywne, dlatego poleca się

stosowanie i łączenie śpiewu, treningu relaksacyjnego i techniki songwriting, w jeden blok zajęć muzykoterapeutycznych, w ramach pomocy osobom z demencją. Należy jedynie mieć świadomość możliwości polepszenia funkcjonowania codziennego życia w tej chorobie, poprzez proces rehabilitacyjny za pomocą muzyki.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Damian Myśliński

Katedra Edukacji Muzycznej

Wydział Dyrygentury Chóralnej, Edukacji Muzycznej i Muzyki Kościelnej

Akademia Muzyczna im. I. J. Paderewskiego w Poznaniu

ul. Święty Marcin 87; 60-101 Poznań

☎ (+48 61) 856 89 00

✉ dmyslinski@amuz.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M i wsp. World Alzheimer Report 2016. Alzheimer's Disease International, Londyn 2016.
2. Dynarski K, Przybył M (red.). Biblia Tysiąclecia, I Księga Samuela 16, 23. Poznań: Wydawnictwo Pallottinum; 2000. s. 315.
3. Koziełło D. Taniec i psychoterapia. Poznań: KMK Promotions; 2002. s. 27-33.
4. Galińska E. Muzykoterapia. Psychoterapia. Teoria. Podręcznik Akademicki. Grzesiuk L (red.). Wydanie I. Warszawa: Wydawnictwo Psychologii i Kultury Eneteia; 2005. s. 531-42.
5. Żurawski S (red.). Muzyka Encyklopedia. Warszawa: PWN; 2007. hasło – muzykoterapia. s. 513.
6. Natanson T. Wstęp do nauki muzykoterapii. Wrocław: Zakład Narodowy im. Ossolińskich Wydawnictwo; 1979. s. 51.
7. Lecourt E. Muzykoterapia, czyli jak wykorzystać siłę dźwięku. Chorzów: Videograf II; 2008. s. 6.
8. Kierył M. Mobilna Rekreacja Muzyczna. Modele, metody i podejścia w muzykoterapii. Stachyra K (red.). Lublin: Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej; 2012. s. 117-29.
9. Schwabe Ch. Leczenie muzyką chorych z nerwicami i zaburzeniami czynnościowymi. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich; 1972. s. 97.
10. Johnson SB. Therapeutic Singing (TS). Handbook of Neurologic Music Therapy. Thaut M, Hoemberg V (editor). Oxford University Press; 2014. 185-195.
11. Ochsner Ridder HM. Singing Dialogue: Music therapy with persons in advanced stages of dementia. Aalborg: Institut for Musik og Musikterapi; 2003.
12. Wierzbna TH, Zdrojewski T, Narkiewicz K. Czynniki warunkujące ciśnienie tętnicze. Część I: Powiązania strukturalno-czynnościowe w regulacji ciśnienia tętniczego i wiarygodność jego pomiaru. Nacisnienie tętnicze. 2000;4(2):139-52.
13. Stachyra K. Relaksacja w muzykoterapii. Podstawy muzykoterapii. Stachyra K (red.). Lublin: Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej; 2012. s. 87-114.
14. Serczyk A. Edukacja zdrowotna osób starszych. Starość może być atrakcyjna. Pakuła N (red.). Kraków: Wydawnictwo Scriptum; 2012. s. 29-38.
15. Schwabe Ch. Leczenie muzyką chorych z nerwicami i zaburzeniami czynnościowymi. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich; 1972. s. 33.
16. Stachyra K. Wizualizacja w muzykoterapii. Podstawy muzykoterapii. Stachyra K (red.). Lublin: Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej; 2012. s. 115-136.

17. Aleksandrowicz J, Cwynar S, Szyszko-Bohusz A. Relaks wskazówki dla lekarzy i pedagogów. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich; 1976.
18. Merakou K, Varouxi G, Barbouni A i wsp. Blood Pressure and Heart Rate Alterations through Music in Patients Undergoing Cataract Surgery in Greece. *Ophthalmol Eye Dis.* 2015;(7)7-12.
19. Smolen D, Topp R, Singer L. The effect of self-selected music during colonoscopy on anxiety, heart rate, and blood pressure. *Appl Nurs Res.* 2002;15(3):126-36.
20. Khalfa S, Dalla Bella S, Roy M i wsp. Effects of Relaxing Music on Salivary Cortisol Level after Psychological Stress. *Ann New York Acad Sci.* 2003;(999)374-6.
21. Ziv N, Granot A, Hai S i wsp. The effect of background stimulative music on behavior in Alzheimer's patients. *J Music Therapy.* 2007;44(4):329-43.
22. Ashida S. The effect of reminiscence music therapy sessions on changes in depressive symptoms in elderly persons with dementia. *J Music Therapy.* 2000;37(3):170-82.
23. Vigram T. Songwriting Methods – Similarities and Differences. *Songwriting: Methods, Techniques and Clinical Applications for Music Therapy Clinicians, Educators and Students.* Baker F, Wigram T (editor). London – Philadelphia; 2005. p. 246-264.
24. Stachyra K. Techniki receptywne oparte na piosenkach. *Podstawy muzykoterapii.* Stachyra K (red.). Lublin: Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej; 2012. s. 137-146.
25. Silber F, Hes J. The Use of Songwriting with Patients Diagnosed with Alzheimer's Disease. *Music Therapy Perspectives.* 1995;(13)31-4.
26. Vigram T. Songwriting Methods – Similarities and Differences. *Songwriting: Methods, Techniques and Clinical Applications for Music Therapy Clinicians, Educators and Students.* Baker F, Wigram T (editor). London – Philadelphia; 2005. p. 246-264.

Zaburzenia hemostazy w wieku podeszłym

Hemostatic disorders in the elderly

Sylwia Ziółkowska^{1,2}, Wojciech Ziółkowski, Katarzyna Mądra-Gackowska²,
Ewa Żekanowska¹, Kornelia Kędziora-Kornatowska²

¹ Katedra Patofizjologii, Zakład Zaburzeń Hemostazy w Bydgoszczy

² Katedra i Klinika Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego Nr 1 w Bydgoszczy

Streszczenie

Skuteczna hemostaza jest zależna od odpowiedniego funkcjonowania płytek krwi, prawidłowej aktywności osoczowych czynników krzepnięcia, białek fibrynolizy oraz właściwej odpowiedzi układu naczyniowego. W okresie fizjologicznego starzenia się dochodzi do wielu zmian w układzie hemostazy, powodujących rozwój stanu nadkrzepliwości, co w konsekwencji zwiększa częstość występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów w wieku podeszłym. *Geriatrics 2018; 12: 104-109.*

Słowa kluczowe: hemostaza u starszych, zaburzenia krzepnięcia, nadkrzepliwość

Abstract

Effective hemostasis depends on an adequate number of functional platelets, an adequate concentration and activity of plasma coagulation and fibrinolytic proteins and a normally responsive blood vasculature. Ageing is associated with increased plasma levels of many proteins of blood coagulation together with fibrinolysis impairment. The increasing hypercoagulability observed with aging may account for the higher incidence of thrombotic cardiovascular disorders in the elderly. *Geriatrics 2018; 12: 104-109.*

Keywords: hemostasis in the elderly, blood coagulation disorders, hypercoagulability

Wprowadzenie

Epizody zakrzepowo-zatorowe stanowią istotny problem w populacji osób po sześćdziesiątym roku życia. Szacuje się, że wskaźnik zapadalności na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową wzrasta wyraźnie od wartości poniżej 1 na 100 000 na rok u dzieci, przez 30 na 100 000 na rok u ludzi młodych, do ponad 500 na 100 000 na rok po 70. roku życia [1].

Prawidłowo prowadzona profilaktyka przeciwzakrzepowa ma istotne znaczenie w zapobieganiu niepożądanym zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym oraz zapobieganiu przedwczesnym zgonom w populacji osób starszych. Jednocześnie, wdrożenie terapii antykoagulacyjnej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawień, zwłaszcza w populacji osób ze zdiagnozowanymi zaburzeniami funkcji poznawczych, osób samotnie mieszkających oraz leczonych z powodu wielu schorzeń współtowarzyszących [2]. Odpowiedź na pytanie, jak wiek wpływa na proces hemostazy

wyduje się istotne zarówno na poziomie biochemicznym, jak i z punktu widzenia klinicysty.

Autorzy niniejszej pracy przedstawiają odmienności występujące w procesie hemostazy w starzejącym się organizmie, które niosą za sobą istotne implikacje kliniczne.

Hemostaza

Układ krzepnięcia składa się z hemostazy pierwotnej, procesu hemostazy wtórnej- osoczowej (produkcji trombiny) oraz fibrynolizy. Hemostaza pierwotna jest utrzymywana poprzez adhezję i agregację płytek krwi w miejscu przerwania ciągłości naczynia krwionośnego, które następnie formują czop płytkowy stabilizowany włóknami trombiny.

Proces krzepnięcia zachodzi dzięki szeregowi czynników krzepnięcia, z których większość jest syntetyzowana w wątrobie. Momentem inicjującym krzepnięcie jest ekspozycja czynnika tkankowego (TF – *tissue factor*) na powierzchni monocytów lub fibrobla-

stów. Czynniki tkankowy w kompleksie z czynnikiem VII aktywuje czynnik X – moment ten nazywany jest fazą inicjacji. Aktywny czynnik X w kompleksie z czynnikiem V i jonami wapnia aktywuje protrombinę do trombiny – powstają niewielkie ilości trombiny, za mało do utworzenia stabilnej fibryny, ale wystarczające do rozdzielenia kompleksu czynnika VIII z czynnikiem von Willebranda, aktywacji płytek, aktywacji kolejnej porcji czynnika V oraz utworzenia aktywnego czynnika XI. Większa ilość trombiny powodująca przejście fibrynogenu w fibrynę powstaje w fazie wzmocnienia – uruchamianej w wyniku aktywacji czynnika IX przez kompleks cz. VII/TF. Czynniki IXa na powierzchni aktywowanych płytek tworzy kompleks (tzw. tenazę) z fosfolipidami błony płytkowej, cz. VIIa i cz. X. W kompleksie tym aktywowany jest czynnik X do Xa. Czynniki Xa z kolei tworzy kolejny kompleks (tzw. protrombinazę) z cz. Va i protrombiną, w którym powstaje trombina. Poza konwersją fibrynogenu w fibrynę, trombina aktywuje cz. XIII-stabilizujący skrzep, dzięki któremu rozpuszczalna fibryna przyjmuje postać fibryny stabilizowanej. Powstała fibryna wzmacnia hemostatyczny czop płytkowy i powstaje skrzepinalny produkt hemostazy pierwotnej i wtórnej.

Układ krzepnięcia wraz z wiekiem człowieka dąży w kierunku nadkrzepliwości. Odnotowuje się wzrost stężenia fibrynogenu oraz czynników krzepnięcia, jak czynnik VII, VIII, czynnik von Willebranda, czynnik IX, wielkocząsteczkowego kininogenu (HMWK- high-molecular-weight kininogen, czynnika Fitzgeralda) i prekalikreiny (czynnik Fletchera) wraz z procesem starzenia organizmu.

U osób w siódmej dekadzie życia stężenie czynnika VIII osiąga średnią wartość 200 IU/dl[3]. Czynniki VIII pełni także istotną rolę w procesach ostrej fazy zapalnej. Wzrost stężenia czynnika VIII powyżej 150 IU/dl wiąże się z pięciokrotnie wyższym ryzykiem zakrzepicy żyłnej [4].

Istotny wzrost wraz z wiekiem pacjenta odnotowuje się także dla czynnika VII- od wartości średniej 95IU/dl u osób w 20. roku życia do ponad 110 IU/dl u osób powyżej 50 roku życia[5]. Czynniki ten nie jest bezpośredni związany z ostrą fazą zapalną, ale został zidentyfikowany jako niezależny czynnik ryzyka niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniu Northwick Park Heart Study [6]. Dane te jednak nie uzyskały potwierdzenia u pacjentów w wieku podeszłym w innym badaniu - Cardiovascular Heart Study [7]. Osoczowe stężenie czynnika VII jest również

ściśle związane ze stanem odżywienia, szczególnie ze spożyciem tłuszczów [8].

Porównując badaną populację pacjentów pomiędzy 53 a 64 rokiem życia odnotowano szczególnie wzrost poziomu fibrynogenu (300 mg/dl) w stosunku do badanych pacjentów w 20 roku życia (250 mg/dl) [9]. Za fizjologiczny uznaje się wzrost stężenia fibrynogenu w osoczu krwi o 10 mg/dl, przypadający na dekadę życia człowieka. Zależność pomiędzy poziomem fibrynogenu w osoczu a zwiększoną aktywnością prozakrzepową nie jest jednoznaczna. Fibrynogen pełni również istotną rolę, jako białko ostrej fazy zapalnej, a także narasta w odpowiedzi na wzrost poziomu interleukiny-6, której poziom również ściśle koreluje ze starzeniem organizmu.

Współistnienie nasilenia reakcji prozapalnych wraz ze starzeniem się organizmu jest dobrze udokumentowanym zjawiskiem. Na modelu eksperymentalnym myszy opisano nasilenie reakcji zapalnej u starzejących się zwierząt. Wraz z wiekiem przybywa komórek starych, które charakteryzują się specyficznym fenotypem sekrecyjnym, SASP (ang. Senescence Associated Secretory Phenotype), czyli wydzielają cytokiny, które są rozpoznawane przez komórki żerne układu odpornościowego. Charakterystyczne dla organizmów podlegających procesom starzenia są zmiany w profilu wydzielniczym, gdzie można zaobserwować znaczące nasilenie sekrecji cytokin prozapalnych – przede wszystkim interleukiny 6 (IL-6) i interleukiny 8 (IL-8) oraz czynników wzrostu, m.in. czynnika martwicy nowotworu (Tumor Necrosis Factor – TNF- α)[10].

Podobne zmiany obserwuje się u ludzi – stężenie interleukiny 6 jest 2-3-krotnie wyższe u osób starszych w stosunku do zdrowych młodych osób [11]. Stężenie TNF- α narasta w siódmej-ósmej dekadzie życia u osób zdrowych [12]

O ile przejściowe wystąpienie ostrego stanu zapalnego, na skutek kontaktu z patogenami, podczas gojenia ran lub szeroko pojętego stresu, jest dobroczynne, o tyle długotrwały stan zapalny jest niekorzystny dla organizmu.

IL-6 jest charakterystyczną cytokiną o działaniu wielokierunkowym i stanowi główny czynnik regulujący mechanizmy obronne. Pełni ważną rolę w regulacji odpowiedzi przeciw patogenom, a także stanowi element odporności nieswoistej, kiedy dochodzi do uszkodzenia tkanek. Wytwarzana jest głównie przez monocyty i makrofagi, co wiąże się z występowaniem

jej dużego stężenia u osób starszych, u których komórki częściej różnicują się według linii mieloidalnej. IL-6 wpływa na hepatocyty wydzielające pod jej wpływem – białko C-reaktywne (CRP) – molekularny znacznik toczącego się procesu zapalnego. CRP jest ważnym czynnikiem ryzyka w zawale serca i cukrzycy typu 2, a także licznych innych schorzeń układu sercowo-naczyniowego oraz schorzeń metabolicznych wskazującym na zapalne pochodzenie obu tych chorób wiążących się ze starzeniem [13].

Nadprodukcję cytokiny IL-6 wiąże się także z odkładaniem się β -amyloidu w naczyniach mózgowych – toksycznej substancji powstającej w wyniku mutacji genu SORL1, który koduje białka biorące udział w pozbywaniu się swoistych cząsteczek, zanim przekształcą się one w β -amyloid [14]. Fakt ten uprawdopodobnia udział reakcji zapalnych w chorobach neurodegeneracyjnych.

TNF- α działa na układ odpornościowy w sposób bezpośredni, a także pośredni przez stymulację uwalniania innych cytokin, np. IL-1, IL-6 oraz interferonów – INF- γ , INF- β . Współdziałając z innymi cytokinami, głównie IL-6 i IL-2, może stymulować proliferację i różnicowanie limfocytów B i T, wzmacnia cytotoxiczność monocytów i makrofagów, a także mobilizuje neutrofile, zwiększając ich zdolność do fagocytozy, jednocześnie pobudzając ich uwalnianie do szpiku). TNF- α , interleukina-1 (IL-1), czy też dopełniacz, szczególnie jego składnik C5a aktywują monocyty i komórki nabłonka naczyń do wytwarzania czynnika tkankowego TF i aktywacji cz. VIIa.

Przewlekłe występujące podwyższone stężenie TNF- α powoduje kacheksję organizmu. Długotrwałe wydzielanie niewielkich ilości TNF- α wywołuje obniżenie masy ciała (spowodowane przede wszystkim niechęcią do jedzenia oraz rozpadem białek oraz lipidów), hepato- i splenomegalię, a także zmiany zapalne w ścianie wewnętrznej tętnic prowadzące przede wszystkim do zmian miażdżycopodobnych [15].

Aktywność prozapalną opisuje się również u zdrowych osób w podeszłym wieku, ale duże stężenie cytokin prozapalnych w surowicy sprzyja występowaniu chorób, które prowadzą do trwałej niepełnosprawności, a ostatecznie do zgonu, stąd silna korelacja pomiędzy aktywnością stanu zapalnego a zespołem słabości, będącym przejawem niepomysłnego starzenia się organizmu [16].

Inhibitory krzepnięcia

Do głównych fizjologicznych inhibitorów procesu krzepnięcia, produkowanych w wątrobie oraz krążących w surowicy krwi zalicza się inhibitor zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (Tissue Factor Pathway Inhibitor – TFPI), antytrombinę, układ białka C oraz kofaktor heparyny II.

TFPI odwracalnie inaktywuje czynnik X, a powstały kompleks Xa-TFPI ma również zdolność inhibicji kompleksu czynnik VIIa – czynnik tkankowy TF. Nasilenie procesów krzepnięcia krwi wraz z wiekiem, nie jest bezpośrednio powiązane z obniżeniem stężenia inhibitora zależnego od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia. Zmiany te powiązane są z płcią odnotowuje się wzrost TFPI w surowicy u kobiet oraz brak znaczącej relacji pomiędzy stężeniem TFPI a wiekiem u mężczyzn [17].

Antytrombina inaktywuje takie czynniki krzepnięcia krwi, jak czynnik II (trombinę), czynnik VII, IX, X, XI oraz XII. Nie stwierdzono narastania stężenia antytrombiny u starzejących się mężczyzn. W niektórych badaniach odnotowano nieznaczny spadek jej stężenia po 45 roku życia badanych. U kobiet zaś w okresie menopauzy obserwuje się znaczący wzrost poziomu antytrombiny [18].

Kofaktor heparyny jest również odpowiedzialny za inhibicję trombiny. Odnotowano zmniejszenie jego stężenia wraz z wiekiem, a zmiany te występowały bez względu na płeć badanych [19].

Białko C jest produkowane w postaci nieaktywnej i ulega przekształceniu w postać aktywną – (ang. *activated protein C*, APC) pod wpływem trombomoduliny. APC wraz ze swoim kofaktorem – białkiem S są inhibitorami czynnika Va i VIIa i pośrednio wpływają na zmniejszenie produkcji trombiny. Aktywowane białko C ułatwia również uwalnianie tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) oraz inaktywuje inhibitory tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1 i PAI-3). W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że APC hamuje uwalnianie TNFa i innych cytokin oraz hamuje migrację leukocytów w tkance płucnej. W warunkach fizjologicznych inhibitorem białka C jest białko PCI oraz α 1-antytrypsyna [20].

Stężenie białka C pozostaje w normie wraz z wiekiem, podczas gdy stężenie trombomoduliny zmniejsza się [21,22].

Stężenie wolnego białka S wzrasta z wiekiem – u zdrowych ochotników poziom ten wzrasta z 86 % u pacjentów poniżej 40. roku życia do 99% u pacjentów starszych (po 40. roku życia) [23].

Sugeruje się jednak, że zwiększona aktywność układu krzepnięcia i zwiększona śmiertelność osób starszych w czasie endotoksemii bakteryjnej ma związek ze zmniejszoną aktywacją układu białka C.

W przebiegu posocznicy dochodzi do dużo większego niż u osób młodych upośledzenia układu białka C z powodu hamującego wpływu prozapalnych cytokin na syntezę i ekspresję trombomoduliny, EPCR oraz białek C i S [24].

Oporność układu hemostatycznego na aktywowane białko C jest główną przyczyną wrodzonej trombofilii w populacji europejskiej. Większość pacjentów jest nosicielami pojedynczej mutacji w genie kodującym czynnik V, tak zwanej mutacji Leiden. Pacjenci tacy mają podwyższone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, komplikacji ciążyowych i okołoporodowych, udarów niedokrwiennych ośrodkowego układu nerwowego, a także zawałów mięśnia sercowego. Bazując na zwiększonym ryzyku niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u tych pacjentów, wyciągnięto wnioski o skróceniu oczekiwanej długości życia u pacjentów będących nosicielami mutacji czynnika Leiden. Badania nad osiemdziesięciolatkami i stulatkami w Europie wykazały jednak, że chorzy będący nosicielami tej mutacji osiągnęli w wielu przypadkach normalną, spodziewaną długość życia. W trzech badaniach populacyjnych nad osobami powyżej 80. roku życia we Włoszech, Danii i Wielkiej Brytanii obecność mutacji czynnika Leiden była zbliżona do częstości jej występowania w całej populacji. Jeśli jej nosiciele umieraliby w młodszym wieku z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych, obecność mutacji w populacji osób starszych powinna być niższa [25,26].

Fibrynoliza

Układ fibrynolityczny ma za zadanie upłynnić zakrzep utworzony w miejscu zranionej tkanki. Fibrynoliza to enzymatyczny proces degradacji fibryny i fibrynogenu. Jest ona przeciwwagą dla krzepnięcia krwi – układ krzepnięcia i fibrynolizy pozostają w stanie dynamicznej równowagi.

Plazmina powstaje poprzez aktywację krążącego w osoczu plazminogenu pod wpływem tkankowego aktywatora plazminogenu (t-Pa) oraz urokinazowego aktywatora plazminogenu (u-Pa). Plazmina jest głównym enzymem proteazowym systemu fibrynolitycznego działającym przez rozkładanie fibryny. Aktywowany trombiną inhibitor fibrynolizy (throm-

bin-activatable fibrinolysis inhibitor – TAFI) jest osoczną karboksypeptydazą, która usuwa C-końcówkę lizynę oraz argininę z fibryny, co jest konieczne dla umożliwienia rozkładu fibryny przez plazminę. Końcowym produktem tej reakcji są produkty degradacji fibryny i fibrynogenu (FDPs), zwłaszcza użyteczne dla badań diagnostycznych D-dimery.

Fizjologiczna regulacja fibrynolizy zachodzi głównie na poziomie inhibitorów aktywacji plazminogenu (plasminogen activator inhibitors – PAI), szczególnie PAI1 i PAI2, które hamują fizjologiczne aktywatory plazminogenu.

Zmiany związane ze starzeniem się organizmu dotyczą również układu fibrynolitycznego. Stężenie plazminogenu wydaje się względnie stałe u pacjentów powyżej 60 roku życia, opisywano jednak zmniejszenie jego stężenia u badanych w wieku 75 lat i starszych. Dla porównania w innej pracy opisano niewielki spadek poziomu plazminogenu z wiekiem u kobiet, przy braku takiej zależności w grupie badanych mężczyzn. Obserwowano również postępujące wydłużenie lizy skrzepu euglobulin osoczkowych wraz ze wzrastającym wiekiem badanego. Poziom inhibitora aktywatora plazminowego (PAI-1) – głównego czynnika hamowania fibrynolizy również wzrasta wraz z wiekiem. PAI-1 jest białkiem ostrej fazy zapalnej, indukowanym przez liczne cytokiny i hormony oraz jak pokazano na modelach zwierzęcych może w wyniku reakcji stresowej być znaczącym czynnikiem nadkrzepliwości pacjentów w wieku podeszłym [27].

Opisywano również związane z wiekiem wzrost poziomu D-dimerów kompleksu plazmina-antyplazmina oraz TAFI (aktywowanego trombiną inhibitora fibrynolizy) [27].

Starzenie się jest powiązane z mnogością zmian w układzie hemostatycznym. Wzmoczona aktywność prokoagulacyjna i stan prozakrzepowy jest wpisana w proces starzenia poprzez zwiększenie stężenia czynników prokoagulacyjnych (czynnik V, VII, VIII i IX), tworzenia trombiny, czynnika von Willebranda oraz aktywacji płytek krwi. Starzenie się jest również powiązane ze wzrastającym poziomem produktów degradacji fibryny i fibrynogenu (FDPs), głównie D-dimerów. Wszystkie te zmiany mogą być uznawane za element fizjologicznego starzenia się lub być prowokowane przez inne nieprawidłowości, których występowanie w starzejącym się organizmie jest częste, takich jak: przewlekły stan zapalny, niski stopień odżywienia, zmniejszona aktywność fizyczna.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Sylwia Ziółkowska

Katedra i Klinika Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego

Nr 1 w Bydgoszczy

ul. M. Curie Skłodowskiej 9; 85-094 Bydgoszcz

☎ (+48 52) 585 72 31

✉ sylwia.plusa@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Stein DP. Venous thromboembolism according to age. *Arch Intern Med.* 2004;164:2260-5.
2. Le Pogam MA, Quantin C, Reich O, et al. Geriatric Patient Safety Indicators Based on Linked Administrative Health Data to Assess Anticoagulant-Related Thromboembolic and Hemorrhagic Adverse Events in Older Inpatients: A Study Proposal. *JMIR ResProtoc.* 2017 May 11;6(5).
3. Conlan MG, Folsom AR, Finch A, et al. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb Haemost.* 1993 Sep 1;70(3):380-5.
4. Koster T, Vandembroucke JP, Rosendaal FR, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995;345(8943):152-5.
5. Balleisen L, Bailey J, Epping PH, et al. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb Haemost.* 1985 Aug 30;54(2):475-9.
6. Tracy RP, Arnold AM, Ettinger W, et al. The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly: results from the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Jul;19(7):1776-83.
7. Coagulation Factor VII and the Risk of Coronary Heart Disease in Healthy Men Ralf Junker, Jürgen Heinrich, Helmut Schulte, Jürgen van de Loo and Gerd Assmann *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1997;17:1539-1544, originally published August 1, 1997.
8. Mennen LI, Witteman JC, Breeijen JH, et al. The association of dietary fat and fiber with coagulation factor VII in the elderly: The Rotterdam Study. *Am J Clin Nutri.* 1997;65:732-6.
9. Meade TW, North WR, Chakrabarti R, et al. Population-based distributions of haemostatic variables. *Br Med Bull.* 1977 Sep;33(3):283-8.
10. Walston J, Fedarko N, Yang H, et al. The physical and biological characterization of a frail mouse model. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008 Apr;63(4):391-8.
11. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.* 2006;12:6-33.
12. Myśliwska J, Bryl E, Foerster J, Myśliwski A. The upregulation of TNF alpha production is not a generalised phenomenon in the elderly between their sixth and seventh decades of life. *Mech Ageing Dev.* 1999 Feb 1;107(1):1-14.
13. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:S4-S9.
14. Licastro F, Gromaldi LME, Bonafe M, et al. Interleukin 6 gene alleles affect the risk of Alzheimer's disease and levels of the cytokine in blood and brain. *Neurobiol Aging.* 2003;24:921-6.
15. Gołąb J, Jakóbsiak M, Firczuk M. Cytokiny. [W:] *Immunologia.* Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W, Stokłosa T (red.). Nowe wydanie. Warszawa: Wyd. Nauk. PWN; 2014. s. 157-197.
16. Ballou SP, Lozanski FB, Hodder S, et al. Quantitative and qualitative alterations of acute-phase proteins in healthy elderly persons. *Age Ageing.* 1996;25:224-30.
17. Ariens RA, Coppola R, Potenza I, et al. The increase with age of the components of the tissue factor coagulation pathway is gender-dependent. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1995 Jul;6(5):433-7.
18. Tait RC, Walker ID, Islam SI, et al. Influence of demographic factors on antithrombin III activity in a healthy population. *Br J Haematol.* 1993;84(3):476-80.
19. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H. Heparin cofactor II deficiency in the elderly: comparison with antithrombin III. *Thromb Res.* 1992;66(5):489-98.
20. Pihusch M, Wegner H, Goehring P, et al. Protein C and procollagen III peptide levels in patients with hepatic dysfunction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(7):631-7.
21. Bauer KA, Weiss LM, Sparrow D, et al. Aging-associated changes in indices of thrombin generation and protein C activation in humans. Normative Aging Study. *J Clin Invest.* 1987;80(6):1527-34.

22. Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J, et al. Laboratory identification of familial thrombophilia: do the pitfalls exceed the benefits? A reassessment of ABO-blood group, gender, age, and other laboratory parameters on the potential influence on a diagnosis of protein C, protein S, and antithrombin deficiency and the potential high risk of a false positive diagnosis. *Lab Hematol.* 2005;11(3):174-84.
23. Cadroy Y, Daviaud P, Saivin S, et al. Distribution of 16 hemostatic laboratory variables assayed in 100 blood donors. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1990;32(4):259-64.
24. StarrME, Ueda J, Takahashi H, et al. Age-dependent vulnerability to endotoxemia is associated with reduction of anticoagulant factors activated protein C and thrombomodulin. *Blood.* 2010;115(23):4886-93.
25. Mari D, Mannucci PM, Duca F, et al. Mutant factor V (Arg506Gln) in healthy centenarians. *Lancet.*1996;347:1044.
26. Faure-Delanef L, Quéré I, Zouali H, et al. Human longevity and R506Q factor V gene mutation. *Thromb Haemost.* 1997;78:1160.
27. Eren M, Boe AE, Klyachko EA, et al. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in senescence and aging. *Semin Thromb Hemost.* 2014 Sep;40(6):645-51.

Wpływ diety na zachowanie sprawności funkcji poznawczych przez osoby starsze – możliwości zdrowotne wynikające ze stosowania diety MIND

The impact of diet on maintaining cognitive function by the elderly – health potential resulting from the use of the MIND diet

Aleksandra Kaluźniak¹, Roma Krzysińska-Siemaszkó¹,
Katarzyna Wieczorowska-Tobis^{1,2}

¹ Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Instytut Żywienia Człowieka i Dietetyki, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Streszczenie

Starzenie się ludności świata pociąga za sobą wzrost liczby osób z zaburzeniami funkcji poznawczych, w tym także tych chorujących na otępienie. Zmusza to badaczy do poszukiwania możliwych metod zapobiegania powstawaniu tych zmian, a także spowalniania ich progresji. Jednym z podejmowanych tematów jest możliwość modyfikacji diety pod kątem jej wpływu na zachowanie sprawności poznawczej. W 2015 r. Morris i wsp. zaproponowali dietę MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) będącą hybrydą diety śródziemnomorskiej i diety DASH. Z założenia ma ona zmniejszyć tempo narastania pogarszania poznawczego w procesie starzenia, a także zmniejszać ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera i jej progresji w sytuacji, gdy jest już rozpoznana. Ma być przy tym skuteczniejsza niż dieta śródziemnomorska czy dieta DASH. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat wpływu sposobu żywienia na sprawność poznawczą osób w wieku podeszłym, ze szczególnym uwzględnieniem diety MIND. *Geriatrics 2018; 12: 110-116.*

Słowa kluczowe: dieta MIND, sprawność poznawcza, MCI, otępienie

Abstract

The aging of the world's population causes an increase in the number of people with cognitive impairment, including those suffering from dementia. Thus researchers are forced to search for solutions to prevent cognitive decline and to slow down the progression of cognitive impairment. Currently, the diet modifications are discussed as options of nonpharmacological approach to slow down cognitive decline. In 2015, Morris et al. presented a MIND diet (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) which is a hybrid of the Mediterranean diet and the DASH diet. It seems to be effective not only in a slowing down the aging process of the brain but also in the reduction of the risk of Alzheimer's disease and its progression in those who have already been diagnosed. It is worth to note that it is believed to be more effective than both the Mediterranean diet and the DASH diet alone. Thus the aim of this paper is to present the current state of knowledge on the impact of diet on the cognitive ability of older individuals, with a particular focus on the MIND diet. *Geriatrics 2018; 12: 110-116.*

Keywords: MIND diet, cognitive functions, MCI, dementia

Wstęp

Związek nieprawidłowej diety z występowaniem wielu chorób przewlekłych, w tym chorób cywilizacyjnych, jest niekwestionowany. Dotyczy to np. wpływu cukrów prostych na rozwój cukrzycy typu 2

[1-3], nadmiaru soli i zawartego w niej sodu na rozwój nadciśnienia tętniczego [4-6] czy nasyconych kwasów tłuszczowych na rozwój dyslipidemii [7-8]. Niewiele natomiast wiadomo na temat wpływu sposobu żywienia na występowanie chorób neurodegeneracyjnych, w tym tych prowadzących do otępienia.

Starzenie się ludności świata pociąga za sobą wzrost liczby osób z zaburzeniami funkcji poznawczych, w tym także tych chorujących na otępienie. Zmusza to badaczy do poszukiwania możliwych metod zapobiegania powstawaniu tych zmian, a także spowolniania ich progresji. Ciekawą propozycją wydaje się być, zaprezentowana w 2015 roku przez Morris i wsp. [9], dieta MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay), będąca hybrydą diety śródziemnomorskiej (Mediterranean Diet) i diety DASH (Dash Diet).

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat wpływu sposobu żywienia na sprawność poznawczą osób w wieku podeszłym, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości wynikających ze stosowania diety MIND.

Zaburzenia funkcji poznawczych

Do zaburzeń funkcji poznawczych zalicza się upośledzoną orientację w czasie i przestrzeni, zaburzenia koncentracji, problemy z liczeniem, czytaniem czy pisaniem, zapamiętywaniem czy pamięcią, ale też np. problemy z koncentracją uwagi. Pogorszenie sprawności poznawczej jest typową cechą procesu starzenia, jednak znaczne, a zwłaszcza nasilające się w krótkim czasie zaburzenia są zawsze konsekwencją występujących patologii.

Zaburzenia funkcji poznawczych są elementem otępienia; nie powinny być jednak z nim utożsamiane. Istotnym problemem u chorych starszych są bowiem m.in. łagodne zaburzenia poznawcze (MCI – *mild cognitive impairment*). MCI oznacza występowanie zaburzeń poznawczych jednak o nasileniu niewpływającym na codzienne funkcjonowanie. Chorzy z MCI mają zwiększone ryzyko rozwoju otępienia jednak u niektórych z nich zaburzenia nie mają tendencji do progresji. Ryzyko progresji wynosi 5-25% i jest największe w przypadku występowania formy amnestycznej MCI (dominujące wśród zaburzeń funkcji poznawczych są tu zaburzenia pamięci), która w wielu przypadkach jest wczesną postacią choroby Alzheimera [10]. Obecnie nie są znane farmakologiczne metody leczenia MCI, dlatego poszukiwanie metod niefarmakologicznych, w tym dietetycznych, wydaje się być głęboko uzasadnione.

Otępienie występuje u ok. 10% osób powyżej 65 roku życia, natomiast u osób po 80 roku życia odsetek ten wzrasta aż do 40%. Najczęstszą przyczyną otępienia jest choroba Alzheimera należąca do grupy chorób

neurodegeneracyjnych [11]. Niemniej, poza neurodegeneracją, do otępienia prowadzą często zaburzenia ukrwienia ośrodkowego układu nerwowego, które przyczyniają się do otępienia naczyniowego i które równie często są elementem otępienia o charakterze mieszanym, kiedy to u jednego chorego współistnieje więcej niż jeden rodzaj otępienia.

W literaturze znaleźć można publikacje na temat wpływu diety za zachowanie prawidłowych funkcji poznawczych [12-14]. Do niedawna za skuteczne w tym zakresie uznawano dietę śródziemnomorską [15] oraz dietę DASH [16]. W 2015 r. Morris i wsp. [9] przedstawili dietę MIND będącą hybrydą obydwu wcześniej wspomnianych diet, która z założenia ma korzystnie wpływać na pogorszenie funkcji poznawczych w procesie starzenia, a także zmniejszać ryzyko wystąpienia i progresji choroby Alzheimera.

Dieta śródziemnomorska

Badając związek spożywanej żywności oraz stanu zdrowia człowieka zauważono, że nie tyle poszczególne grupy produktów, czy pojedyncze zachowania mają wpływ na stan zdrowia, co całościowy model odżywiania. Jednym z takich modeli jest dieta śródziemnomorska, pierwszy raz opisana w 1980 roku przez Keys i wsp. [17]. W licznych badaniach [18-20] udowodniono jej korzystne działanie w prewencji takich chorób jak: choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca typu 2 czy hipercholesterolemia. Charakteryzuje się ona m.in. wysokim spożyciem warzyw ogółem, nasion roślin strączkowych, owoców ogółem i orzechów, a także oliwy z oliwek (stanowiącej w tej diecie podstawowe źródło tłuszczu), przy jednocześnie niskim spożyciu produktów będących źródłem nasyconych kwasów tłuszczowych. Ponadto uwzględnia ona częste spożycie ryb morskich, niskie lub umiarkowane spożycie produktów mlecznych (głównie w postaci serów lub jogurtu), niskie spożycie mięsa i drobiu oraz regularne, ale umiarkowane, spożycie alkoholu (głównie w postaci wina do posiłków). Trichopoulos i wsp. [21] opracowali indeks dla tej diety. Zgodnie z tym osoby, których spożycie warzyw ogółem, nasion roślin strączkowych, owoców ogółem i orzechów, produktów pełnoziarnistych oraz ryb było na poziomie mediany dla badanej grupy otrzymywały po 1 punkcie za spożycie każdego z produktów, natomiast osoby, których spożycie było niższe otrzymywały 0 punktów. W przypadku produktów uznanych za szkodliwe (mięso, drób, nabiał) punktacja

była odwrotna, tj. osoby, u których spożycie tych produktów było poniżej mediany otrzymywały 1 punkt, podczas gdy osoby, u których spożycie było równe lub powyżej mediany otrzymywały 0 punktów. Dla alkoholu przyjęto, że 1 punkt otrzymywali mężczyźni spożywający od 10 do 50 g etanolu w ciągu dnia (czyli np. 100-500 ml wina) oraz kobiety, których spożycie etanolu mieściło się w przedziale od 5 do 25 g. Przy ocenie spożycia tłuszczu wyliczano stosunek jednonienasyconych kwasów tłuszczowych do nasyconych kwasów tłuszczowych.

W literaturze przedmiotu znaleźć można wiele prac oceniających korzystny wpływ stosowania diety śródziemnomorskiej na sprawność poznawczą [22-25]. W metaanalizie Singh i wsp. [15], uwzględniającej jedynie randomizowane badania kohortowe, trwające co najmniej przez rok, wykazano, że dieta śródziemnomorska zmniejsza ryzyko wystąpienia MCI, a także zmniejsza ryzyko progresji MCI do choroby Alzheimera. Cytowaną metaanalizą objęto pięć badań (trzy z USA, jedno z Australii oraz jedno z Francji) z udziałem 8019 osób łącznie, których zakres wieku mieścił się od 62 do 80 lat, a czas obserwacji wyniósł od 2,2 do 8 lat. W wyniku wykonanych analiz autorzy stwierdzili, że każdy jednopunktowy wzrost indeksu diety śródziemnomorskiej zmniejszał ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera o 8%. Osoby z najwyższego tercyla indeksu miały o 36% mniejsze ryzyko wystąpienia tej choroby w porównaniu do osób z tercyla najniższego, natomiast ryzyko u osób ze środkowego tercyla było mniejsze o 13%.

Dieta DASH

Dieta DASH (The Dietary Approaches to Stop Hypertension) swój początek zawdzięcza wielośrodkowemu badaniu, poświęconemu prewencji nadciśnienia tętniczego u mieszkańców USA, przy czym skupiono się na ogólnych wzorcach żywieniowych, a nie na poszczególnych składnikach pożywienia, jak czyniono to w badaniach wcześniejszych. Podobnie jak dieta śródziemnomorska, dieta DASH opiera się głównie na zwiększonej podaży warzyw i owoców ogółem. Dodatkowo zaleca się w niej spożycie chudego nabiału (celem zwiększenia podaży wapnia), większe spożycie olejów roślinnych (w celu dostarczenia odpowiedniej ilości nienasyconych kwasów tłuszczowych), większe spożycie ryb, drobiu oraz chudego mięsa (w celu dostarczenia większej ilości białka przy jednoczesnym ograniczeniu podaży tłuszczu ogółem, nasyconych

kwasów tłuszczowych oraz cholesterolu). Dieta ta zakłada również spożycie pełnoziarnistych produktów zbożowych oraz nasion i różnego rodzaju orzechów, ale w postaci nieprzetworzonej tj. szczególnie bez dodatku soli kuchennej. Jest ona zbliżona do diety śródziemnomorskiej jednak podkreśla się, że jest ona lepiej przystosowana do populacji zachodniej [26-27].

Jak pokazano, również dieta DASH ma korzystny wpływ na sprawność poznawczą [28-30]. Berendsen i wsp. [16], którzy przeprowadzili prospektywne badanie kohortowe mające na celu znalezienie zależności pomiędzy długotrwałym stosowaniem diety DASH a wystąpieniem zaburzeń poznawczych u starszych mieszkank USA (16144 kobiet powyżej 70 roku życia, u których czterokrotnie wykonano ocenę funkcji poznawczych w latach 1995-2001 i wielokrotnie ocenę sposobu żywienia) zaobserwowali, że osoby przestrzegające zaleceń diety DASH uzyskiwały lepsze wyniki w ocenie funkcji poznawczych.

Dieta MIND

Wcześniejsze doniesienia na temat skuteczności omówionych wyżej diet skłoniły Morris i wsp. [9] do opracowania nowego modelu żywienia, będącego hybrydą diety śródziemnomorskiej i diety DASH. Podobnie jak we wcześniej scharakteryzowanych modelach żywienia, dieta MIND opiera się na nieprzetworzonej żywności pochodzenia głównie roślinnego, natomiast ogranicza się w niej spożycie mięsa i nasyconych kwasów tłuszczowych. Morris i wsp. [9] analizując poszczególne elementy diety śródziemnomorskiej i diety DASH, tak by w jak największym stopniu dostosować swój model do poprawy sprawności poznawczej, zauważyli, że w dużych badaniach kohortowych [31-32] dowiedziono, że szczególną rolę spośród warzyw dla zachowania funkcji poznawczych odgrywają warzywa zielonoliściaste (ze względu na większą zawartość antyoksydantów w porównaniu do innych warzyw). W nawiązaniu do powyższego, w zaproponowanym przez siebie sposobie żywienia, zalecono spożywanie z tej grupy warzyw: jarmużu, szpinaku, sałaty oraz kapusty. Autorzy zaznaczyli, że największą efektywność osiąga się przy spożyciu co najmniej 6 porcji tych warzyw tygodniowo. W wymienionych badaniach [31-32] zauważono jednocześnie, że spożycie owoców ogółem, jako grupy produktów, nie wpływało na sprawność funkcji poznawczych. Jednak w innym badaniu kohortowym autorstwa Devore i wsp. [33] wykazano, że szczególną grupą owoców, mogących

wpływać pozytywnie są owoce jagodowe (truskawki, czarne jagody) i to właśnie te owoce Morris i wsp. wprowadzili do diety MIND w miejsce spożycia owoców ogółem. Warto zaznaczyć również, że w diecie MIND, w odróżnieniu do diety śródziemnomorskiej czy DASH, wyraźniej zwrócono uwagę na sposób przygotowania potraw mięsnych i rybnych. Zarekomendowano spożycie niesmażonego chudego mięsa i niesmażonych ryb. Uwzględniono również częstsze spożycie orzechów – w diecie MIND rekomendowanych jest 5 porcji tygodniowo, natomiast w diecie śródziemnomorskiej i diecie DASH – jedynie 3 porcje.

Dieta MIND opiera się na 15 grupach produktów, z czego 10 jest zalecanych (ang. brain healthy), czyli należy spożywać je jak najczęściej. Zalicza się do nich:

- (1) warzywa zielonoliściaste,
- (2) inne warzywa,
- (3) orzechy,
- (4) owoce jagodowe,
- (5) nasiona roślin strączkowych,

- (6) produkty pełnoziarniste,
- (7) mięso drobiowe (niesmażone),
- (8) owoce morza i ryby (niesmażone),
- (9) oliwę z oliwek
- (10) wino.

Pozostałe 5 to grupy produktów niezalecanych (ang. brain unhealthy), które należy spożywać jak najrzadziej lub najlepiej wcale. Są to:

- (11) czerwone mięso,
- (12) tłuste sery,
- (13) masło i margaryna,
- (14) ciasta i słodczyce,
- (15) produkty smażone i typu *Fast-food*.

Badacze opracowali indeks diety MIND (ang. *MIND score*) w oparciu o częstotliwość spożycia wszystkich 15 grup produktów. Zasady wyliczania indeksu MIND przedstawiono w tabeli I.

Dieta MIND a funkcje poznawcze

Pierwsze badanie dotyczące wpływu diety MIND na tempo starzenia poznawczego zrealizowano

Tabela I. Zasady wyliczania indeksu diety MIND (według Morris i wsp. – *MIND diet slows cognitive decline with aging*. *Alzheimers Dement.* 2015;11(9):1015-22)

Table I. Rules for calculating the MIND diet score (according to Morris et al. - *MIND diet slows cognitive decline with aging*. *Alzheimers Dement.* 2015;11(9):1015-22)

Produkt	0 pkt	0,5 pkt	1 pkt
Warzywa zielonoliściaste	≤ 2 porcje na tydzień	> 2 do < 6 porcji w tygodniu	≥ 6 porcji na tydzień
Pozostałe warzywa	< 5 porcji na tydzień	5 do < 7 na tydzień	≥ 1 porcje dziennie
Owoce jagodowe	< 1 porcja na tydzień	1 raz w tygodniu	≥ 2 porcje na tydzień
Orzechy	< 1 porcja na miesiąc	1 raz w miesiącu do < 5 razy w tygodniu	≥ 5 porcji na tydzień
Oliwa z oliwek	stosowanie oliwy z oliwek jako tłuszczu dodatkowego		Stosowanie oliwy z oliwek jako podstawowego źródła tłuszczu
Masło, margaryna	> 2 porcje dziennie	1-2 dziennie	< 1 porcji dziennie
Ser żółty	7 + porcji w tygodniu	1-6 w tygodniu	< 1 porcji w tygodniu
Produkty pełnoziarniste	< 1 porcji na dzień	1-2 dziennie	≥ 3 porcje dziennie
Owoce morza i ryby (nie smażone)	sporadycznie	1-3 na miesiąc	≥ 1 posiłek na tydzień
Nasiona roślin strączkowych	< 1 posiłek w tygodniu	1-3 na tydzień	> 3 porcje w tygodniu
Drób (nie smażony)	< 1 posiłek w tygodniu	1 raz na tydzień	≥ 2 posiłki w tygodniu
Mięso czerwone i jego przetwory	7 + posiłków w tygodniu	4-6 na tydzień	< 4 posiłki na tydzień
Produkty typu fast-food	4 + posiłki w tygodniu	1-3 na tydzień	< 1 posiłek w tygodniu
Ciasta i słodczyce	7 + porcji w tygodniu	5-6 na tydzień	< 5 porcji na tydzień
Czerwone wino	> 1 kieliszek dziennie lub w ogóle	1 raz w miesiącu do 6 razy na tydzień	1 kieliszek na dzień

w ramach *Rush Memory and Aging Project*, a uzyskane wyniki opublikował zespół pod kierownictwem Morris w 2015 r. [9]. W badaniu tym, realizowanym przez 9 lat (od 2004 do 2013 roku) udział wzięło 960 osób, których średnia wieku wyniosła $81,4 \pm 7,2$ lat. Do analizy tej włączono osoby starsze, wykluczając z badania te ze zdiagnozowanym otępieniem; natomiast MCI nie stanowiło kryterium wyłączenia. Każdy z badanych poddany był corocznej ocenie klinicznej, która obejmowała ocenę funkcji poznawczych (co najmniej 2-krotną) oraz ocenę sposobu żywienia, dokonywaną przy użyciu kwestionariusza częstotliwości spożycia (FFQ). Na podstawie uzyskanych wyników odnotowano, że średni wynik zgodności z dietą MIND wyniósł 7,4 (zakres: 2,5-12,5). U osób z najwyższym indeksem diety MIND (trzeci tercyl) obserwowano wolniejsze tempo pogarszania się funkcji poznawczych w czasie trwania obserwacji. Jednak mieli oni również korzystniejszy profil sprzyjający lepszej sprawności poznawczej tj. częściej mieli wyższe wykształcenie, byli bardziej aktywni zarówno poznawczo, jak i fizycznie oraz rzadziej występowały u nich choroby układu sercowo-naczyniowego. Wyniki indeksu MIND korelowały z każdą domeną poznawczą, ale w szczególności z pamięcią epizodyczną i semantyczną oraz szybkością percepcyjną. Autorzy badania zwrócili uwagę, że u osób, u których na początku badania zdiagnozowano MCI, wysoki indeks MIND zmniejszał ryzyko progresji do otępienia w stosunku do całej grupy (średnio o 9,5%) [9].

W drugiej pracy autorstwa Morris i wsp. [34] porównano trzy modele żywienia (dietę śródziemnomorską, dietę DASH oraz dietę MIND) w kontekście występowania choroby Alzheimera. W badaniu udział wzięło 923 uczestników *Rush Memory and Aging Project*, w wieku od 58 do 98 lat, którzy w momencie rozpoczęcia badania nie mieli rozpoznanej choroby Alzheimera. U każdej z tych osób, co najmniej 2-krotnie, przeprowadzono ocenę kliniczną oraz oceniono sposób żywienia z wykorzystaniem FFQ, a następnie wyliczono indeksy każdej z analizowanych diet. Podczas obserwacji (średni czas trwania 4,5 roku) u 144 osób rozwinęła się choroba Alzheimera, a średni wynik indeksu MIND w tej grupie wyniósł 7,4. Osoby, których indeks MIND należał do najwyższego tercyla (zakres: 8,5-12,5) miały o 53% niższe ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera w porównaniu do osób z tercyla najniższego (indeks MIND: 2,5-6,5), natomiast ryzyko u osób z tercyla

środkowego (indeks MIND: 7-8) było o 35% mniejsze niż u osób z tercyla najniższego. W przypadku diety śródziemnomorskiej i diety DASH zależność pomiędzy mniejszym ryzykiem wystąpienia choroby Alzheimera zaobserwowano jedynie dla najwyższego tercyla w porównaniu do tercyla najniższego (odpowiednio mniejsze o 54% i 39%).

W kolejnym dużym badaniu kohortowym Berendsen i wsp. [35] poszukiwali związku długotrwałego stosowanie modelu żywieniowego spełniającego założenia diety MIND z tempem starzenia poznawczego. Do badania włączono 16058 kobiet powyżej 70 roku życia (średnia wieku $74,3 \pm 2,3$ lat). Ocenę sposobu żywienia oceniano 5-krotnie na przestrzeni czternastu lat (w latach: 1984, 1986, 1990, 1994 i 1998), natomiast ocenę funkcji poznawczych wykonano telefonicznie, 4-krotnie od 1995-2001. U badanych kobiet średni wynik indeksu MIND wyniósł 6,4 (zakres: 2,6-11,0). Odnotowano jednak, podobnie jak w badaniach Morris i wsp. [34], że badane kobiety z wyższym indeksem MIND miały korzystniejszy profil sprzyjający sprawności poznawczej. Charakteryzował się wyższym wykształceniem, niższym wskaźnikiem Body Mass Index (BMI), wyższą aktywnością fizyczną oraz rzadszym występowaniem hipercholesterolemii i depresji. W badaniu zaobserwowano, że wyższe wyniki indeksu MIND na przestrzeni obserwacji korelowały z zachowaniem lepszej pamięci werbalnej w późniejszych latach, ale nie korelowały z ogólnym zachowaniem funkcji poznawczych. Niewątpliwie jednak na osiągnięte rezultaty miała wpływ ocena sprawności poznawczej.

Podsumowanie

Stały wzrost odsetka osób starszych dotkniętych zaburzeniami funkcji poznawczych wiąże się m.in. z rosnącą zależnością od osób trzecich i większym ryzykiem instytucjonalizacji. Wobec braku możliwości farmakologicznego leczenia tych zaburzeń głęboko uzasadnione wydaje się być szukanie metod ich profilaktyki, jak i metod opóźniających ich progresję. Rozwiązań takich upatruje się w metodach nefarmakologicznych uwzględniających modyfikacje żywieniowe – jedną z propozycji jest dieta MIND. Jednak odpowiedź na pytanie czy dieta ta okaże się skutecznym sposobem profilaktyki i leczenia tych zaburzeń wymaga z pewnością jeszcze wielu badań.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Aleksandra Kaluźniak
 Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej
 UM w Poznaniu
 os. Rusa 55; 61-245 Poznań
 ☎ (+48 61) 873 83 03
 📧 ola.kaluzniak@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Imamura F, O'Connor L, Ye Z i wsp. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ*. 2015;351.
2. Aune D, Norat T, Romundstad P i wsp. Whole grain and refined grain consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:845-58.
3. Corbin LJ, Richmond RC, Wade KH i wsp. BMI as a Modifiable Risk Factor for Type 2 Diabetes: Refining and Understanding Causal Estimates Using Mendelian Randomization. *Diabetes*. 2016;65:3002-7.
4. Ascherio A, Rim EB, Giovannucci EL i wsp. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation* 1992;86:1475-84.
5. Schwingshackl L, Chaimani A, Schwedhelm C i wsp. Comparative effects of different dietary approaches on blood pressure in hypertensive and pre-hypertensive patients: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;1-59.
6. Rodrigues MP, Dos Santos LKJ, Fuchs FD i wsp. The effectiveness of an educational intervention for sodium restriction in patients with hypertension: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):347.
7. Mannu GS, Zaman MJ, Gupta A i wsp. Evidence of lifestyle modification in the management of hypercholesterolemia. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(1):2-14.
8. Clark LT. Cholesterol and heart disease: current concepts in pathogenesis and treatment. *J Natl Med Assoc*. 1986;78(8):743-51.
9. Morris MC, Tangney CC, Wang Y i wsp. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1015-22.
10. Mariani E, Monastero R, Mecocci P. Mild cognitive impairment: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2007;12(1):23-35.
11. Wieczorowska-Tobis K, Suwalska A. Dieta MIND – co wiemy o jej efektywności. *Post Diet Geriatr Geront*. 2016;1:5-8.
12. Yin Z, Chen J, Zhang J i wsp. Dietary Patterns Associated with Cognitive Function among the Older People in Underdeveloped Regions: Finding from the NCDFAc Study. *Nutrients* 2018;10(4).
13. De Amicis R, Leone A, Foppiani A i wsp. Mediterranean Diet and Cognitive Status in Free-Living Elderly: A Cross-Sectional Study in Northern Italy. *J Am Coll Nutr*. 2018:1-7.
14. McNamara RK, Kalt W, Shidler MD i wsp. Cognitive response to fish oil, blueberry, and combined supplementation in older adults with subjective cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2018;64:147-56.
15. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM i wsp. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):271-82.
16. Berendsen AAM, Kang JH, van de Rest O i wsp. The Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet, Cognitive Function, and Cognitive Decline in American Older Women. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(5):427-32.
17. Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge: Harvard University Press 1980.
18. Di Daniele N, Noce A, Vidiri MF i wsp. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget*. 2017;8(5):8947-79.
19. Sikic J, Stipcevic M, Vrazic H i wsp. Nutrition in primary and secondary prevention of cardiovascular risk in the continental and Mediterranean regions of Croatia. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):247.
20. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1189-96.
21. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C i wsp. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599-608.
22. Feart C, Samieri C, Rondeau V i wsp. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*. 2009;302:638-48.
23. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R i wsp. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2009;66:216-25.
24. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX i wsp. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006;59:912-21.

25. Cherbuin N, Anstey KJ. The mediterranean diet is not related to cognitive change in a large prospective investigation: The PATH through life study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20:635-9.
26. Sacks FM, Appel LJ, Moore TJ i wsp. A dietary approach to prevent hypertension: a review of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Study. *Clin Cardiol*. 1999;22(7):6-10.
27. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E i wsp. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117-24.
28. Wengreen H, Munger RG, Cutler A i wsp. Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension – and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: The Cache County Study on Memory, Health and Aging. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:1263-71.
29. Smith PJ, Blumenthal JA, Babyak MA i wsp. Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet, exercise, and caloric restriction on neurocognition in overweight adults with high blood pressure. *Hypertension*. 2010;55:1331-8.
30. Tangney CC, Li H, Wang Y i wsp. Relation of DASH- and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons. *Neurology*. 2014;83:1410-6.
31. Morris MC, Evans DA, Tangney CC i wsp. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*. 2006;67:1370-6.
32. Kang JH, Ascherio A, Grodstein F. Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging women. *Ann Neurol*. 2005;57:713-20.
33. Devore EE, Kang JH, Breteler MM i wsp. Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Ann Neurol*. 2012;72:135-43.
34. Morris MC, Tangney CC, Wang Y i wsp. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1007-14.
35. Berendsen AM, Kang JH, Feskens EJM i wsp. Association of long term adherence to the MIND diet with cognitive function and cognitive decline in American women. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(2):222-9.

Kwasica mleczanowa związana z leczeniem metforminą *Metformin-associated lactic acidosis*

Paweł W. Królik¹, Barbara Rusinek², Teresa Dobrzańska-Pielech³,
Ewa Rudnicka-Drożak²

¹ Oddział Geriatryczny Szpitala Specjalistycznego w Jaśle

² Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³ TMJ NZOZ SEMPER, Przychodnia Rodzinna w Lublinie

Streszczenie

Wstęp. Metformina, dimetylowa pochodna biguanidu, jest popularnym na całym świecie lekiem hipoglikemicznym, stosowanym przede wszystkim w leczeniu cukrzycy t.2 u osób dorosłych, szczególnie pacjentów z nadwagą (lek pierwszego wyboru). Znajduje również zastosowanie w leczeniu stanów przedcukrzycowych, cukrzycy ciężarnych, zespołu policyklicznych jajników, otyłości oraz jako lek przeciwnowotworowy. Zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe oraz ryzyko mikroangiopatii. Działanie metforminy polega na hamowaniu wątrobowej produkcji glukozy, czyli glukoneogenezy oraz na zwiększaniu wykorzystania glukozy na obwodzie głównie przez mięśnie szkieletowe. Metformina wpływa na insulinowrażliwość tkanek (jest nieskuteczna przy jej braku), zmniejsza też wchłanianie glukozy z przewodu pokarmowego. Charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa. Jest lekiem bezpiecznym, jeśli jest prawidłowo stosowana u odpowiednio dobranych pacjentów. Niezwykle rzadko, w pewnych szczególnych okolicznościach (najczęściej, bo w 30% jest to zaostrenie przewlekłej niewydolności nerek), może prowadzić do poważnego i potencjalnie śmiertelnego stanu, jakim jest kwasica mleczanowa. Termin kwasica mleczanowa związana z leczeniem metforminą (*MALA: Metformin-Associated Lactic Acidosis*) odnosi się do każdego przypadku kwasicy mleczanowej, która rozwija się u pacjenta leczonego metforminą i w której powstaniu nie można wykluczyć jej udziału. Leczenie polega na wspomaganie funkcji życiowych oraz usuwaniu leku, głównie dzięki dializoterapii. Pomimo dramatycznego obrazu klinicznego rokowanie w *MALA* jest nierzadko zaskakująco dobre. Istotne jest, aby pamiętać o tym powikłaniu na wczesnym etapie diagnostyki różnicowej u pacjentów z kwasicą metaboliczną, leczonych metforminą. **Opis przypadku.** W artykule omówiony został przypadek 68-letniej pacjentki, która została przyjęta do szpitala z powodu nudności, wymiotów i bóli brzucha. Od ponad dwudziestu lat chorująca na cukrzycę t.2, leczona ostatnio insuliną i metforminą. W badaniach laboratoryjnych występowały cechy ciężkiej kwasicy metabolicznej. Wartości glikemii były tylko nieznacznie podwyższone, natomiast stwierdzono bardzo wysoki poziom kwasu mlekowego (oznaczenie poziomu metforminy w surowicy było niemożliwe). Dzięki właściwemu, szybkiemu rozpoznaniu kwasicy mleczanowej oraz wdrożeniu leczenia przeciwwstrząsowego stan chorej szybko poprawił się. Najistotniejszym punktem w procesie diagnostycznym było uzyskanie informacji o leczeniu wysokimi dawkami metforminy (3 g/dobę), oznaczenie poziomu kwasu mlekowego oraz uwzględnienie w diagnostyce różnicowej rzadkiego powikłania leczenia metforminą, jakim jest kwasica mleczanowa. *Geriatrics 2018; 12: 117-125.*

Słowa kluczowe: kwasica mleczanowa, metformina, ludzie starsi

Abstract

Background. Metformin belongs to the dimethylbiguanide class, and it is a popular, worldwide hypoglycemic drug used to treat adults with type 2 diabetes mellitus, especially in overweight patients (the first-line drug). It is also found in the treatment of prediabetes, gestational diabetes mellitus, polycystic ovarian syndrome, obesity and as an anti-cancer drug. It reduces of cardiovascular and microangiopathy risk. The action of the drug depends on decreased hepatic glucose production largely by inhibiting gluconeogenesis and increased glucose utilization (inducted uptake) especially of skeletal muscle (increases insulin sensitivity). Metformin decreases absorption of glucose from the gastrointestinal tract. It is a safe drug when correctly used in properly selected patients. Although

metformin has a very favorable safety profile, extremely rare, in certain circumstances (most often, in 30%, it is acute kidney injury) can lead to serious and potentially fatal condition of lactic acidosis. The term Metformin-Associated Lactic Acidosis refers to any case of lactic acidosis that develops in a patient treated with metformin and in which uprising can't be excluded its participation. Treatment consists of vital function support and drug removal, mainly achieved by renal replacement therapy. Despite dramatic clinical presentation, the prognosis of MALA is usually surprisingly good. It is crucial to maintain a high suspicion of this complication in the differential diagnosis at the earliest stage for patients with metabolic acidosis and a history of metformin use. **Case report.** The article discusses the case of 68-year woman, who was admitted to hospital because of nausea, vomiting and abdominal pain. For more than twenty years, she has been treated for diabetes mellitus t.2, recently with insulin and metformin. Laboratory tests have shown very severe metabolic acidosis. Glycemic values were only slightly elevated, but very high levels of lactic acid were found (it was impossible to determine the level of metformin in the serum). Due to the proper and rapid diagnosis of lactic acidosis and the implementation of anti-shock treatment, the patient's condition quickly improved. The most important point in the diagnostic process was obtaining information about treatment with high doses of metformin (3 g/day), indication of the level of lactic acidosis and remembering in differential diagnosis with a rare complication of treatment with metformin, which is lactic acidosis. *Geriatrics 2018; 12: 117-125.*

Keywords: lactic acidosis, metformin, older people

Wstęp

Kwasica mleczanowa (LA: *Lactic Acidosis*) jest jednym z ostrych powikłań cukrzycy, obok kwasicy ketonowej, stanu hiperglikemiczno-hipermolarnego oraz hipoglikemii. Powstaje w wyniku nasilenia beztlenowej przemiany glukozy. Występuje rzadko, charakteryzuje się jednak dużą, sięgającą 25-50% śmiertelnością. Nie jest powikłaniem specyficznym tylko dla cukrzycy. Istnieje wiele możliwych przyczyn, które mogą ją wywołać, a u każdego pacjenta może współistnieć ich kilka [1]. W zależności od przyczyn powodujących kumulację kwasu mlekowego w organizmie wyróżniamy typy A i B kwasicy mleczanowej. Typ A to kwasica beztlenowa będąca efektem niedotlenienia tkanek w następstwie wstrząsu (kardiogennego, septycznego, hipowolemicznego), niewydolności serca, niewydolności oddechowej itp. Typ B rozwija się niezależnie od niedotlenienia tkanek (kwasica tlenowa), w przebiegu chorób wątroby (metabolizuje kwas mlekowy do niegroźnego kwasu pirogronowego), nerek (wydalają kwas mlekowy z moczem), może towarzyszyć ciężkim powikłaniom cukrzycy (np. kwasicy ketonowej) albo jest następstwem niewłaściwego stosowania metforminy, rozwija się po spożyciu dużych dawek salicylanów, alkoholu etylowego lub metylowego. Typ A kwasicy nie jest charakterystyczny dla cukrzycy, typowa dla niej jest postać B. W cukrzycy kwasica mleczanowa dotyczy przede wszystkim chorych leczonych metforminą, powstaje pod wpływem czynników wyzwalających, najczęściej niewydolności nerek oraz

w stanach tkankowej hipoksji (wstrząs). Poprzednik metforminy, fenformina została wycofana z rynku w latach 70. ubiegłego wieku z powodu wyraźnego związku przyczynowego z licznymi przypadkami kwasicy mleczanowej (40-64 zdarzeń/100 000 pacjentów rocznie). Rzeczywista częstość występowania kwasicy mleczanowej u chorych leczonych metforminą nie jest znana, szacuje się ją na 2-9 przypadków/100 000 pacjentów rocznie.

Termin kwasica mleczanowa związana z leczeniem metforminą (MALA: *Metformin-Associated Lactic Acidosis*) odnosi się do każdego przypadku kwasicy mleczanowej, która rozwinęła się u pacjenta leczonego metforminą, w sytuacji gdy nie dysponujemy wystarczającymi danymi, aby wykluczyć jej udział w wywołaniu kwasicy. W większości przypadków nie można LA przypisać bezpośrednio tylko zastosowaniu metforminy, zależy ona od jednocześnie występującej niewydolności nerek, wątroby, niedokrwistości, niewydolności serca czy oddechowej. W sporadycznych sytuacjach, gdy nie są znane żadne inne dodatkowe czynniki, które mogłyby prowadzić do LA, potwierdzone jest wysokie stężenie metforminy w osoczu i/lub istnieją dowody sugerujące kumulacje metforminy w oparciu o stosowaną dawkę leku (przedawkowanie) możemy użyć określenia kwasica mleczanowa wywołana metforminą (MILA: *Metformin-Induced Lactic Acidosis*). Przypadki LA z dowodami współistniejących ostrych chorób lub stanów, które mogą prowadzić do kwasicy mleczanowej z niskim stężeniem metforminy

w surowicy określamy terminem kwasicy mleczanowej niezwiązanej z metforminą (*MULA: Metformin-Unrelated Lactic Acidosis*) [2,3].

Rozpoznanie kwasicy mleczanowej ustala się min. na podstawie stwierdzenia wysokiego stężenia kwasu mlekowego w surowicy > 5 mmol/l oraz niskiego pH krwi < 7,30. Zazwyczaj nie ma możliwości oznaczenia stężenia metforminy w surowicy. Leczenie polega przede wszystkim na leczeniu przyczynowym (odstawienie leku) oraz postępowaniu przeciwwstrząsowym (nawadnianie, dożylny wlew katecholamin, tlenoterapia, w razie konieczności mechaniczna wentylacja płuc), zmniejszeniu hiperglikemii i kwasicy (insulina podawana we wlewie dożylnym wyjątkowo wodorowęglan sodu). Niekiedy, w celu usunięcia mleczanów konieczne jest przeprowadzenie hemodializy.

Opis przypadku

Pacjentka 68-letnia, została przyjęta do szpitala w trybie pilnym z powodu trwających od 2 dni wymiotów, bóli brzucha i znacznego osłabienia. Wcześniej przez ok. tydzień leczona była z powodu zapalenia gardła amoksylicyną w dawce 2 g/dobę oraz diklofenakiem w dawce 150 mg/dobę z powodu dolegliwości bólowych prawego stawu barkowego. Od 20 lat chorującą na cukrzycę, stosowała mieszankę insuliny ludzkiej krótko działającej z izofanową 30/70 dwa razy dziennie po 32 j i 18 j, metforminę w dawce 3 g/dobę, aspirynę 75 mg/dobę i rosuwastatynę 10 mg/dobę. Przed 3 laty z powodu niewyrównanych wartości glikemii w przebiegu infekcji dróg moczowych była hospitalizowana na oddziale wewnętrznym. Wskaźnik filtracji kłębuszkowej wynosił wtedy przy przyjęciu do szpitala 48 ml/min/1,73m², przy wypisie 83 ml/min/1,73m², posiewu moczu nie wykonano. Kilkanaście lat wcześniej przeszła appendektomię. Poza tym bez istotnej przeszłości chorobowej, bez nałogów. Nie zgłaszała reakcji uczuleniowych po stosowanych dotychczas lekach.

Przy przyjęciu w stanie ogólnym średnim, przytomna, prawidłowo zorientowana, bez zaburzeń poznawczych. Skóra była czysta, sucha, aplastyczna. Suche były też śluzówki jamy ustnej. Akcja serca miarowa ok. 100/min, tony serca czyste, nad obojdwoma polami płucnymi obecny był czysty szmer pęcherzykowy, ciśnienie tętnicze wynosiło 150/70 mmHg. Brzuch był miękki, lekko bolesny przy dotyku w ok. dołka sercowego, perystaltyka słyszalna (+), objawy otrzewnowe (-).

Na SOR wykonane zostały podstawowe badania laboratoryjne: morfologia WBC 11,4 G/l, N 10,5 G/l (pozostałe parametry prawidłowe), CRP 17 mg/l, ALAT 18 U/l, ASAT 16 U/l, **amylaza 231 U/l** (N: 30-110 U/l), glukoza 241 mg%, Na 137 mmol/l, **K 6,82 mmol/l**, Cl 97 mmol/l, TnI (-). USG jamy brzusznej wykazało wzmożoną echogeniczność trzustki, kilka drobnych torbieli w obu nerkach (największa o średnic 18 mm), poza tym bez nieprawidłowości. Pacjentka była konsultowana przez chirurga, który wykluczył konieczność interwencji chirurgicznej.

Po przyjęciu na oddział w trybie pilnym wykonano dodatkowe badania diagnostyczne. Wyniki laboratoryjne wskazywały na skrajną niewydolność nerek: **kreatynina 659 umol/l**, wskaźnik filtracji kłębuszkowej **eGFR 5,8 ml/min/1,73m²**, **mocznik 32,46 mmol/l** oraz głęboką kwasicę metaboliczną: **pH 7,026**, **BE -24,6 mmol/l**, **wodorowęglany 4,6 mmol/l**, pCO₂ 18 mmHg, pO₂ 91 mmHg, O₂sat 93,2%. Poziom **mleczanów** wynosił **12,4 mmol/l** (N: 0,5-2,2 mmol/l), **luka anionowa 40 mmol/l** (N: 8-12 mEq/l), natomiast **obliczona osmolarność osocza 318 mOsm/kg H₂O** (N: 280-300 mOsm/kg H₂O). W badaniu ogólnym moczu obecny był aceton ++, białko 0,77%, glukoza 0,2 ‰, leukocyty 2-4 wpw, erytrocyty wyługowane 0-2 wpw, liczne bakterie (wynik posiewu moczu otrzymany 3 dni później był ujemny). Poziom glukozy wynosił 11,4 mmol/l, HbA_{1c} 9,1%. Wyniki GGTP, bilirubiny, amylazy w moczu, wapnia i PCT były prawidłowe. Zapis ekg był prawidłowy: rytm zatokowy 100/min. W RTG kl. piersiowej stwierdzono wzmożenie rysunku naczyniowego płuc.

W ciągu pierwszych 6 godzin hospitalizacji pacjentka otrzymała 4 litry 5% glukozy we wlewie dożylnym z krótko działającą insuliną (glikemia kontrolowana co godzinę). Z powodu spadku wartości ciśnienia tętniczego 100/60 mmHg → 90/70 mmHg i utrzymującej się anurii włączono aminy presyjne w pompie *iv* (4% dopamina). Stosowano tlenoterapię oraz osłonowo inhibitory pompy protonowej *iv*. Ponieważ utrzymywał się wysoki poziom potasu 7,3 mmol/l, podano 30 g Resonium A we wlewie doodbytniczej. Chora skarżyła się na silne mdłości i bóle klatki piersiowej, wykonywane kontrolne zapisy ekg oraz badanie poziomu TnI były prawidłowe. Po 10 godzinach intensywnego leczenia farmakologicznego zaobserwowano coraz większą ilość oddawanego przez chorą moczu. W ciągu kolejnych 12 godzin diureza wyniosła 4100 ml, w następnych 12 godzinach

4000 ml moczu. Zwiększono ilość przetaczanych płynów zgodnie z wynikami dobowej diurezy. Po 24 godzinach leczenia nastąpiła wyraźna poprawa parametrów laboratoryjnych: pH 7,33, BE – 10,9 mmol/l oraz K 5,77 mmol/l, niewielki spadek wartości kreatyniny 567 umol/l, przy eGFR 6,9 ml/min/1,73m² i wciąż wysokie wartości mocznika 29,8 mmol/l. W kolejnych dniach utrzymywała się wysoka dobowa diureza ok. 7000-8000 ml moczu. W 4 dobie pobytu poziom kreatyniny wyniósł 209 umol/l, eGFR 21,8 ml/min/1,73m², mocznika 9,95 mmol/l, wartości morfologii, RKZ, K, Na, Ca, P, ALAT, ASAT, GGTP, amylazy, profil glikemii były prawidłowe. Pacjentka została wypisana do domu w stanie dobrym, po 2 tygodniach hospitalizacji z wartościami kreatyniny 82 umol/l, eGFR 64,1 ml/min/1,73m², mocznika 5,34 mmol/l oraz prawidłowymi wartościami glikemii. Leczenie cukrzycy zostało ustawione na krótkodziałającej insulinie ludzkiej oraz długodziałającym analogu. Nie zdecydowano się na powrót do metforminy.

Omówienie

Kwasica mleczanowa w cukrzycy, w jej typie 2 w następstwie leczenia metforminą, rozwija się rzadko, głównie przy nie uwzględnieniu przeciwwskazań do jej zastosowania, przede wszystkim niewydolności nerek. Zgodnie z obowiązującą charakterystyką produktu leczniczego przeciwwskazaniem do włączenia metforminy jest klirens kreatyniny eGFR < 60 ml/min/1,73m² oraz stany mogące prowadzić do zaburzenia czynności nerek np. odwodnienie, ciężkie zakażenia czy wstrząs. Inne przeciwwskazania to ostre lub przewlekłe choroby, które mogą wywołać niedotlenienie tkanek (zawał mięśnia sercowego, ciężka niewydolność serca czy oddechowa), niewydolność wątroby, alkoholizm albo ostre zatrucie alkoholem oraz badania radiologiczne z dożylnym podaniem środków kontrastowych zawierających jod (metforminę należy odstawić przed badaniem i wznowić podawanie nie wcześniej niż po 48 godzinach dopiero po ocenie czynności nerek).

Według wytycznych FDA (*Food and Drug Administration*), metformina jest przeciwwskazana przy eGFR < 30 ml/min/1,73m², przy eGFR 30-45 ml/min/1,73m² nie jest zalecane rozpoczynanie leczenia, natomiast u pacjentów już leczonych metforminą, jeśli eGFR spada poniżej 45 ml/min/1,73m² należy ocenić korzyści i ryzyko kontynuowania leczenia [4]. Według niektórych opinii przeciwwskazaniem do leczenia metforminą jest też wiek pacjenta > 80 lat [1].

Poza jodowymi środkami kontrastowymi, również niektóre leki mogą prowadzić do zmniejszonej eliminacji i w konsekwencji zwiększonej ekspozycji na metforminą. Należą do nich min. cymetydyna, ranitydyna, inhibitory pompy protonowej, trimetoprim, cefaleksyna oraz ranolazyna i atenolol [5].

Metformina jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy t.2, o ile nie jest przeciwwskazana, najczęściej z powodu niewydolności nerek lub źle tolerowana, co wg FDA dotyczy 2-5% chorych. Stosowana jest w monoterapii lub w połączeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i/lub z insuliną [4,6]. Zalecana jest też do stosowania w zapobieganiu progresji stanów przedcukrzycowych, tj. nieprawidłowej glikemii na czczo (*IFG, impaired fasting glucaemia*) i upośledzonej tolerancji glukozy (*IGT: impaired glucose tolerance*) do cukrzycy, szczególnie u osób otyłych. Działa przez hamowanie wątrobowej glukoneogenezy oraz glikogenolizy, nasilenie obwodowego wykorzystania glukozy (zwiększa wrażliwość na insulinę tkanek obwodowych, głównie mięśni) oraz zmniejszenie absorpcji glukozy w przewodzie pokarmowym. Pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu przez działanie na syntazę glikogenu, zwiększa też ekspresję i aktywność insulinozależnych nośników glukozy przez błony komórkowe GLUT4. W konsekwencji prowadzi do zmniejszenia insulinemii i glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku. Zmniejszenie insulinemii i poprawa insulinowrażliwości wywiera pozytywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy (insulina działa mitogenicznie na komórki śródbłonna i mięśni gładkich przyspieszając rozwój blaszek miażdżycowych), zmniejsza aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, hamuje progresję miażdżycy, rozwój nadciśnienia tętniczego i zmniejsza masę ciała [7].

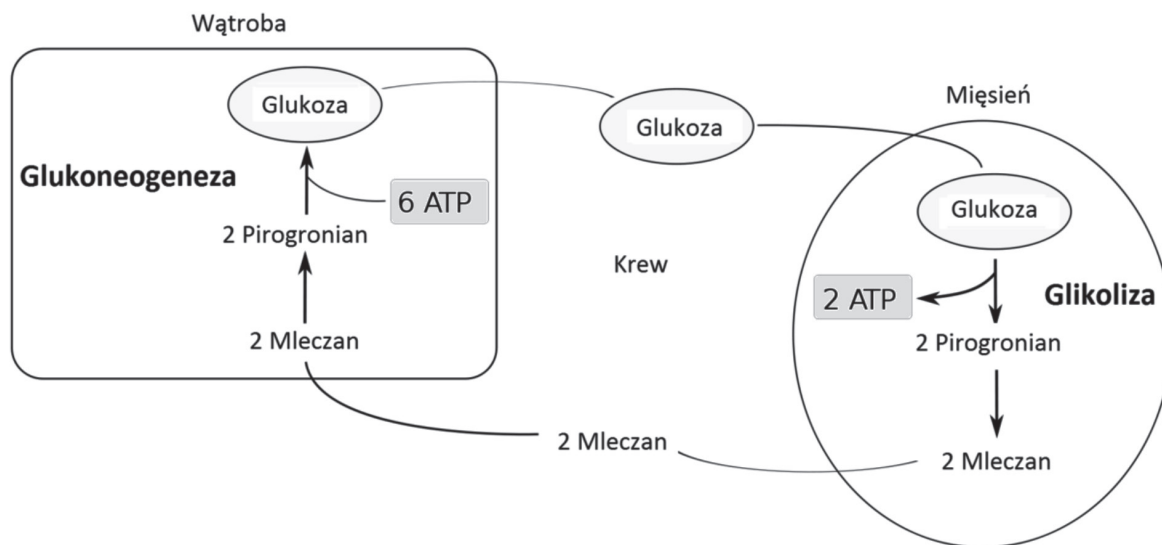
Metformina (obok gliklazydu) jest jedynym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, który znajduje się na liście najważniejszych, najskuteczniejszych i bezpiecznych leków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) potrzebnych w systemie opieki zdrowotnej [8]. Jest powszechnie uznawana za lek pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy t.2 ze względu na jej niski koszt, profil bezpieczeństwa (nie istnieje żaden inny alternatywny lek o lepszym profilu) i potencjalne korzyści sercowo-naczyniowe. Zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego i ryzyka mikroangiopatii, (w badaniu UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study* ponad 30% redukcja ryzyka zawału u chorych z nadwagą stosujących metforminę), występuje tylko

po zastosowaniu odpowiednio wysokich dawek leku > 2000 mg/d) [9,10]. Obok wpływu kardioprotekcyjnego min. przez aktywację śródbłonkowej syntazy NO, bardzo ciekawy jest też jej efekt przeciwnowotworowy. Aktywowana przez metforminę AMP-kinaza hamuje kinazę mTOR, co zmniejsza proliferację komórek i zahamowuje wzrost guza [11]. Działania niepożądane, które dotyczą głównie przewodu pokarmowego mogą u ok. 5% pacjentów prowadzić do przerwania leczenia. Najczęściej jest to biegunka, przy czym nie stwierdzono zależności pomiędzy dawką leku a częstością jej występowania [12].

Dokładny mechanizm i rola metforminy w powstawaniu MALA nie są dostatecznie wyjaśnione. Kwas mlekowy jest końcowym produktem beztlenowego rozpadu glukozy, czyli glikolizy w tkankach (głównie mięśnie szkieletowe i eryocyty). Mleczan opuszcza komórki i jest transportowany do wątroby, gdzie podlega utlenianiu do pirogronianu i ostatecznie przekształcony w glukozę (glukoneogeneza) w tzw. cyklu Cori (rycina 1). Zmniejszenie wątrobowej glukoneogenezy przez hamowanie kompleksu mitochondrialnego łańcucha oddechowego i spadek komórkowego wytwarzania ATP powoduje nagromadzenie kwasu mlekowego, substratu zatrzymanej glukoneogenezy. Dodatkowo przejście z metabolizmu tlenowego w kierunku beztlenowego, w sytuacji rozwijającego się wstrząsu również zwiększa stężenie kwasu mlekowego.

Nagromadzenie zbyt dużych ilości kwasu mlekowego w surowicy może przekroczyć zdolności buforowe organizmu, w konsekwencji pojawia się kwasica.

Kwasicę mleczanową definiowaną jako stan obniżonego ogólnoustrojowego pH < 7,30 oraz podwyższonego stężenia mleczanów w surowicy > 5 mmol/l, pozostaje najczęstszą przyczyną kwasicy metabolicznej u osób hospitalizowanych. Rozwija się w przebiegu wstrząsu septycznego, hipowolemicznego lub kardiogenego, zatrzymania akcji serca, urazu (politrauma), niewydolności oddechowej i niewydolności nerek [13]. Kwasica mleczanowa u chorych na cukrzycę leczonych metforminą jest schorzeniem rzadkim (2-9 przypadków na 100 000 pacjentów/rok). Ryzyko jej wystąpienia nie jest większe w porównaniu z ryzykiem kwasicy wśród chorych leczonych pochodnymi sulfonilomocznika (3,3 i 4,8 przypadków na 100 000 pacjentów/rok) [14]. Wskaźnik śmiertelności spadł z 50% przed 2000 r. do poniżej 25% w XXI wieku [15]. Najczęściej rozwija się w wyniku współwystępowania wielu wtórnych, dodatkowych czynników ryzyka, które szczególnie w sytuacji ciężkich postaci MALA mają większe znaczenie rokownicze niż nasilenie kwasicy i poziom akumulacji metforminy [16]. Metformina nie jest metabolizowana w wątrobie i niezmienną jest całkowicie wydalana przez nerki (nie wiąże się z białkami, okres półtrwania wynosi ok. 6,5 godziny). Najprawdopodobniej dlatego MALA jest zwykle



Rycina 1. Cykl Gerty i Carl Cori [34]
Figure 1. Gerty and Carl Cycle [34]

związana ze stanami chorobowymi prowadzącymi do ostrego uszkodzenia nerek [2]. Z drugiej strony już z samego faktu występowania u chorych na cukrzycę, związanego z mikro- i makroangiopatią niedotlenienia tkanek, ryzyko wystąpienia LA jest w tej grupie wyższe, a rola samej metforminy może być przeceniana [17]. Według niektórych autorów wykazanie pojedynczego niskiego poziomu metforminy w surowicy oraz obecność jakiegokolwiek innego czynnika mogącego wywołać niedotlenienie tkanek, pozwala na wykluczenie udziału metforminy jako czynnika sprawczego [18].

Ponieważ w praktyce klinicznej nie ma możliwości oznaczenia stężenia metforminy, nie można jej definitywnie wykluczyć jako przyczyny kwasicy mleczanowej. Ponadto, ze względu na zdolność metforminy do zakłócania metabolizmu mleczanów, w ekstremalnych sytuacjach np. niewydolności nerek, nawet niewielka kumulacja leku może zwiększyć ryzyko wtórnego niedotlenienia prowadzącego do LA (sama niewydolność nerek mogłaby nie wystarczyć, aby doprowadzić do wywołania kwasicy w przypadku braku akumulacji metforminy). Wykazano też, że ekspozycja na wysokie stężenia metforminy może mieć przedłużający się wpływ na metabolizm oksydacyjny, nawet po długotrwałym wymywaniu leku. Tak więc nawet jeśli stężenia metforminy są niskie, nie można wykluczyć przyczynienia się jej do wywołania kwasicy. Określenie MALA pozostaje nieprecyzyjnym terminem, który podkreśla wielowymiarową naturę kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą [2,19].

Nie ma typowych dla kwasicy mleczanowej objawów. Najczęściej występują nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, patologiczny tor oddychania, czyli tzw. oddech Kussmaula (oddechy bardzo głębokie, szybkie), bóle mięśni, zawroty głowy, cechy znacznego odwodnienia. Szybko może rozwinąć się pełnoobjawowy wstrząs z bardzo niskim ciśnieniem tętniczym, skąpomoczem oraz zaburzeniami świadomości do śpiączki włącznie.

Klasyczna triada MALA to ciężka kwasica mleczanowa, niewydolność nerek i podwyższone stężenie metforminy w surowicy krwi. Ponieważ oznaczenie stężenia metforminy jest testem praktycznie nieosiągalnym, rozpoznanie opiera się na dostępnych wynikach badań laboratoryjnych [20]:

- stężenie mleczanów w surowicy > 5 mmol/l,
- niskie pH krwi < 7,30,
- stężenie wodorowęglanów < 10 mmol/l,
- luka anionowa > 16 mmol/l,

- niewielka hiperglikemia (czasami normoglikemia),
- zwiększone stężenie potasu w surowicy
- najczęściej prawidłowe stężenie sodu w surowicy.

W przebiegu wstrząsu rozwijają się cechy ostrej przednerkowej niewydolności nerek lub dochodzi do zaostrenia już występującej przewlekłej niewydolności nerek ze wzrostem poziomu kreatyniny i mocznika, wzrostem poziomu ketonów i potasu oraz dalszym narastaniem stężenia mleczanów.

Leczenie polega na postępowaniu p/wstrząsowym przez odpowiednie nawodnienie chorego, a w sytuacji utrzymującej się hipotensji ostrożne stosowanie aminopresyjnych (w kwasicy istnieje nadwrażliwość na katecholaminy, szczególnie epinefrynę, które mogą powodować wzrost stężenia mleczanów w surowicy) [21]. Oprócz tlenoterapii, niekiedy konieczne jest stosowanie mechanicznej wentylacji płuc. W razie hyperglikemii należy włączyć insulinę w pompie infuzyjnej, po osiągnięciu glikemii <11,1 mmol/l (200 mg%) razem z 5% glukozą, a w przypadku normoglikemii z 10% glukozą w celu zahamowania dalszego powstawania kwasu mlekowego (zwiększenie przekształcania kwasu mlekowego w kwas pirogronowy w wątrobie). Wyjątkowo, w przypadku ciężkiej kwasicy pH < 6,9 można zdecydować się na podanie wodorowęglanów w ilości np. 1-2 mmol/kg masy ciała w postaci krótkotrwałego wlewu dożylnego z kontrolą pH pod koniec infuzji [1]. Jego stosowanie i skuteczność są jednak kontrowersyjne. Żadne badania nie wykazały poprawy w zakresie wydolności mięśnia sercowego ani przeżycia przy podaniu wodorowęglanu sodu nawet wśród pacjentów z najcięższą kwasicą. Istnieją natomiast dowody, że jego stosowanie może być szkodliwe [22]. Oczywiście, zaprzestanie stosowania metforminy w warunkach niewydolności nerek jest kluczowym czynnikiem zarówno w zapobieganiu jak i leczeniu MALA. Metformina łatwo podlega dializie ze względu na niską masę cząsteczkową i brak wiązania z białkami. Wskazania do dializoterapii (hemodializa lub ciągła hemofiltracja żylna-żylna) mogą obejmować:

- utrzymujące się wysokie stężenie mleczanów w surowicy >20 mmol/l,
- ciężka kwasica pH < 7,0
- wstrząs,
- zaburzenia świadomości,
- niepowodzenie prowadzonego zachowawczego sposobu leczenia.

Leczenie nerkozastępcze powinni być kontynuowane dopóki stężenie mleczanów nie spadnie < 2 mmol/l a pH będzie wynosić $> 7,35$ [23]. Najważniejszymi czynnikami ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego są starszy wiek i niskie pH [24]. Śmiertelność w przypadku zatrzymania krążenia przy poziomie mleczanów > 10 mmol/l sięga prawie 100% [25].

Kwasica mleczanowa występująca u chorych leczonych metforminą jest zdarzeniem rzadkim, porównywalnym z częstością w populacji chorych z cukrzycą t.2 leczonych innymi lekami [14]. Jej stosowanie jest zdecydowanie mniej problematyczne pod tym względem w porównaniu z fenforminą, biguanidem, który został wycofany z rynku 1977 r. z powodu wyraźnego związku przyczynowego z przypadkami kwasicy mleczanowej. Fenformina ma zdecydowanie dłuższy okres półtrwania (7-15 godzin), jest też w przeciwieństwie do metforminy lipofilna z większym powinowactwem do błon mitochondrialnych i silniejszym działaniem hamującym mitochondrialny łańcuch oddechowy, zwiększa też uwalnianie mleczanu w mięśniach i hamuje jego utlenianie [26,27]. Pomimo zdecydowanie lepszego profilu bezpieczeństwa, metformina w niekorzystnych okolicznościach może jednak indukować kwasicę mleczanową i stanowić potencjalnie poważne ryzyko dla pacjenta. W zdecydowanej większości dotyczy chorych z innymi dodatkowymi czynnikami ryzyka, których natura i ciężkość determinuje rokowanie [1,2]. Chociaż metformina jest usuwana przez nerki, stężenia leku na ogół pozostają w zakresie terapeutycznym, a stężenia mleczanu nie zwiększają się znacząco w przypadku stosowania u pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą niewydolnością nerek (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Dane dotyczące zwiększonego ryzyka kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą z przewlekłą niewydolnością nerek są ograniczone i nie przeprowadzono dotychczas randomizowanych, kontrolowanych badań w celu oceny bezpieczeństwa metforminy u pacjentów z istotnie upośledzoną niewydolnością nerek [27]. Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA: *The European Medicines Agency*), metformina może być stosowana u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) pod warunkiem kontroli eGFR przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co najmniej raz w roku. W przypadku wartości eGFR < 30 ml/min, metformina jest przeciwwskazana [28]. Pojawiają się też wytyczne podchodzące do dawkowania metforminy w sposób bardzo liberalny,

zalecające maksymalne dawki dzienne dla określonych wartości klirensu kreatyniny: 3g (120 ml/min/1,73 m²), 2 g (60 ml/min/1,73 m²), 1g (15 ml/min/1,73 m²) i 500 mg (poniżej 15 ml/min/1,73 m²) [29].

Nie ulega jednak wątpliwości, że osoby starsze z wielochorobowością i polipragmazją wymagają szczególnej ostrożności, zwłaszcza w kontekście doniesień, że to wiek a nie dawka metforminy czy nawet wartość pH jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym w przypadku wystąpienia MALA [30]. Starszych pacjentów i ich opiekunów, na co zwraca też uwagę EMA, należy wyculić przede wszystkim, na ryzyko odwodnienia i w konsekwencji możliwość zaostrzenia niewydolności nerek i rozwój kwasicy mleczanowej [28,31]. Dopóki czynność nerek jest stabilna i pacjent jest uważnie obserwowany, metformina nie zwiększa ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej u osób z przewlekłą niewydolnością nerek o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Odstawienie metforminy z powodu rozwoju niewydolności nerek wymaga zastosowania innych leków. To czy alternatywne terapie np. pochodnymi sulfonylomocznika są bezpieczniejsze nie jest pewne [27].

Podsumowanie

Kwasica mleczanowa u pacjentów leczonych metforminą nie jest schorzeniem częstym. Rola metforminy w jej rozwoju nie została całkowicie wyjaśniona (przypadki MALA bez podwyższonych stężeń metforminy). Ponieważ objawy MALA są nietypowe (mdłości, wymioty, bóle brzucha, zawroty głowy, bóle mięśni, złe samopoczucie, w cięższych przypadkach zmieniony stan psychiczny śpiączka, niedociśnienie, hipotermia, niewydolność oddechowa), mogą naśladować posocznice z objawami żołądkowo-jelitowymi lub też zostać nieprawidłowo zinterpretowane, prowadząc do błędnej diagnozy niedokrwienia krezki narażając chorego na niepotrzebną laparotomię [32]. W przypadku omówionej w artykule pacjentki dolegliwości gastryczne w połączeniu z wysokimi wartościami amylazy mogły wskazywać np. na ostre zapalenie trzustki.

MALA jest potencjalnie śmiertelna, a jej identyfikacja ma kluczowe znaczenie. W rzeczywistości może być wiele nierozpoznanych przypadków MALA. Jeżeli podejrzenie nie zostanie podjęte na wczesnym etapie postępowania diagnostycznego, można pominąć krytyczne okno terapeutyczne, w którym właściwe leczenie może uratować pacjentowi życie [29]. Klasyczna

triada MALA to niewydolność nerek, ciężka kwasica mleczanowa i podwyższone stężenie metforminy. Oznaczenie poziomu metforminy jest jednak testem laboratoryjnym niedostępnym w większości szpitali. Dlatego też kwasicę mleczanową wynikającą z toksyczności metforminy należy podejrzewać u każdego pacjenta, u którego obok badań laboratoryjnych (ciężka kwasica z pH < 7,30, wysokim poziomem mleczanów > 5 mmol/l i bardzo niskim wodorowęglanów < 10 mmol/l) pozyskana zostanie informacja o stosowaniu metforminy oraz występowaniu w przeszłości niewydolności nerek z eGFR < 45 ml/min/1,73 m² lub poziomem kreatyniny w surowicy > 2 mmol/l) [20,33].

Konflikt interesów/Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Paweł W. Królik
Oddział Geriatryczny
Szpital Specjalistyczny w Jaśle
ul. Lwowska 22; 38-200 Jasło
☎ (+ 48 13) 443 77 95
✉ pawkrolik@interia.pl

Piśmiennictwo

- Weisberg LS. Lactic Acidosis in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(8):1476-83.
- Bicsak AT, Walsh B, Fineman M. Metformin-associated lactic acidosis: moving towards a new paradigm? *Diabetes Obesity Metabolism.* 2017;19(11):1499-501.
- Vecchio S, Protii A. Metformin-induced lactic acidosis: no one left behind. *BioMedCentral.* 2011;15(1):107.
- U.S. Food & Drug Administration 2017. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020357s037s039,021202s021s023lbl.pdf.
- Maideen NM, Jumale A, Balasubramaniam R. Drug interactions of metformin involving drug transporter proteins. *Adv Pharm Bull.* 2017;7(4):501-5.
- Czupryniak L. Zalecenia kliniczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w 2017 r. – co warto o nich wiedzieć? *Lekarz POZ.* 2017;2(3):93-7.
- Kaplon-Cieślicka A, Filipiak KJ. Metformina – dlaczego jest preferowanym lekiem przeciw cukrzycowym? *Chor Serca Naczyń.* 2011;8(2):78-85.
- WHO Model List of Essential Medicines (20th List).
- Heaf JG, van Biesen W. Metformina a przewlekła niewydolność nerek: historia wyborów i brzydkiego kaczątka. *Diabetol Dypl.* 2011;8(3):17-20.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse J i wsp. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35(6):1364-79.
- Strojek K, Wróbel M, Szymborska-Kajanek A, Rokicka D. Metformina- nowe wskazania refundacyjne. *Diabetol Klin.* 2013;2(4):120-4.
- Kujawska-Łuczak M, Pupek-Musialik D. Metformina- efektywny lek przeciw cukrzycowy. Czy potrafimy wykorzystać jego potencjał? *Forum Zab Metabol.* 2010;1(2):73-82.
- Jung B, Rimmle T, Le Goff C i wsp. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care.* 2011;15(5):R238.
- Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S i wsp. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care.* 2008;31(11):2086-91.
- Kajbaf F, Lalau JD, Protii i wsp. Mortality rate in so-called „metformin-associated lactic acidosis”: a review of the data since the 1960s. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23:1123-7.
- Kajbaf F, Lalau JD. The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14:22. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-22>.
- Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol. (Axf)* 2011;74:191-6.
- Lalau JD, Kajbaf F, Protii A i wsp. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): moving towards a new paradigm. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(11):1502-12.
- Neal A, Rountree AM, Philips CW i wsp. Quantification of low-level drug effects using real-time, in vitro measurement of oxygen consumption rate. *Toxicol Sci.* 2015;148(2):594-602.

20. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Diabetol Prakt.* 2018;4(1).
21. Levy B. Bench-to-bedside review: Is there a place for epinephrine in septic shock? *Crit Care Med.* 2015;9(6):561-5.
22. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR i wsp. Bicarbonate does not improve haemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med.* 1990;112(7):492-8.
23. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ i wsp. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the Extracorporeal Treatment in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1716-30.
24. Huang W, Castelino RL, Peterson GM. Lactic acidosis and the relationship with metformin usage. Case report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(46):e4998.
25. Anderson LW, Mackenhauer J, Roberts JC i wsp. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(10):1127-40.
26. Pernicova I, Korbonits M. Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer, *Nature reviews. Endocrinology.* 2014;10(3):143-56.
27. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H i wsp. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease, a systematic review. *JAMA.* 2014;312(24):2668-75.
28. European Medicines Agency. Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function. EMA/603690/2016.
29. Duong JK, Kumar SS, Kirkpatrick CM i wsp. Population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects and patients with type 2 diabetes mellitus: simulation of doses according to renal function. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(5):373-84.
30. Min JK, Ju YH, Jun YS i wsp. Metformin-Associated Lactic Acidosis: Predisposing Factors and Outcome. *Endocrinol Metabol.* 2015;30(1):78-83.
31. Umeda T, Minami T, Bartolomei i wsp. Metformin-Associated Lactic Acidosis: A Case Report. *Drug Saf Case Rep.* 2018;5:8.
32. Ncomanzi D, Sicut RM, Sundararajan K. Metformin-associated lactic acidosis presenting as an ischemic gut in a patient who then survived a cardiac arrest: a case report. *J Med Case Rep.* 2014;8:159.
33. Kalantar-Zadeh K, Uppot RN, Lewandrowski KB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 23-2013. A 54-year-old woman with abdominal pain, vomiting and confusion. *New Engl J Med.* 2013;369(4):374-82.
34. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cori_Cycle.SVG.

Torasemid w praktyce klinicznej. Ostra niewydolność lewokomorowa serca – opis przypadku wraz z komentarzem

Torasemide in clinical practice. Acute left ventricular failure – a case report with commentary

Marcin Barylski¹, Marcin Wełnicki²

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów

² III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

Streszczenie

Torasemid jest czterokrotnie silniejszy od furosemidu, dłużej działa i jest bardziej biodostępny. Wykazuje również potencjalne dodatkowe właściwości pleiotropowe. Szczególny profil bezpieczeństwa torasemidu, co najmniej taka sama skuteczność diuretyczna, ale znacznie większy komfort życia w porównaniu z furosemidem, to kolejne argumenty przemawiające za tym lekiem. Artykuł przedstawia przypadek kliniczny 68-letniej kobiety z chorobą wieńcową dwunaczyniową, po przebytych zawale serca ściany dolnej z uniesieniem odcinka ST, nadciśnieniem tętniczym i zdekompensowaną niewydolnością serca w przebiegu infekcji dróg oddechowych. *Geriatrics 2018; 12: 126-133.*

Słowa kluczowe: niewydolność serca, diuretyki pętlowe, torasemid

Abstract

Torasemide is four times stronger than furosemide, lasts longer and is more bioavailable. It has also potential additional pleiotropic properties. Particular safety profile of torasemide, equal diuretic effectiveness, but much more comfortable life compared with furosemide, are further arguments for this drug. The article presents the clinical case of 68-year-old woman with two-vessel coronary artery disease, after inferior wall myocardial infarction with ST-segment elevation, hypertension and decompensated heart failure due to respiratory infection. *Geriatrics 2018; 12: 126-133.*

Keywords: heart failure, loop diuretics, torasemide

Opis przypadku

Do 68-letniej kobiety wezwano pogotowie ratunkowe powodu bardzo silnej duszności narastającej od 4 godzin, nasilającej się w pozycji leżącej. Pacjentka była w stanie ogólnym ciężkim, mówiła z trudnością i odkrztuszała niewielkie ilości pianistej płwociny. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: spoconą i ciepłą skórę, niewielkie symetryczne obrzęki w okolicy kostek i goleni, ciśnienie tętnicze 160/90 mmHg, miarową czynność serca 120/min. Nad polami płucnymi osłuchowo bardzo liczne wilgotne rżężenia sięgające kątów łopatek.

Wywiad uzyskany od rodziny chorej: przewlekła choroba wieńcowa, wieloletnie nadciśnienie tętnicze

(raczej dobrze kontrolowane), pół roku wcześniej hospitalizacja z powodu ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST, powikłanego obrzękiem płuc. W wykonanym wówczas badaniu koronarograficznym uwidoczniiono chorobę wieńcową dwunaczyniową: prawa tętnica wieńcowa (RCA, *right coronary artery*) zamknięta w odcinku proksymalnym, tętnica przednia zstępująca (LAD, *left anterior descending*) z krytyczną stenozą również w odcinku proksymalnym. Implantowano wówczas chorej trzy stenty uwalniające lek (DES, *drug eluting stent*) – jeden do RCA oraz dwa do LAD.

W badaniu echokardiograficznym uwidoczniiono wówczas niepowiększoną lewą komorę, przerost syme-

tryczny mięśnia przegrody (grubość przegrody 13 mm [norma < 11 mm]), akinezę ściany dolnej i tylnej oraz hipokinezę pozostałych segmentów lewej komory i nieznacznie obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory (EF = 44%).

Chora dotychczas przyjmowała: kwas acetylosalicylowy (ASA) 75 mg 1 x dz., klopidogrel 75 mg 1 x dz., karwedilol 25 mg 2 x dz., enalapril 10 mg 2 x dz., atorwastatynę 80 mg 1 x dz.

Od kilku dni pacjentka skarżyła się na suchy kaszel i chrypkę; miała też podwyższoną temperaturę ciała (do 39°C). Dodatkowo pojawił się silny ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej; z tego powodu chora od tygodnia stosowała ketoprofen w dawce 100 mg 2 x dz.

Przed przybyciem pogotowia pacjentka zastośowała podjęzykowo jedną dawkę nitrogliceryny (Nitromint®), ale dolegliwości nie zmniejszyły się. Lekarz rozpoznał obrzęk płuc i wobec ciężkiego stanu ogólnego zdecydował o przewiezieniu chorej do szpitala. Pacjentce podano dożylnie 40 mg furosemidu, tlen przez maskę tlenową (4 l/min) i rozpoczęto monitorowanie EKG.

W izbie przyjęć szpitala wprowadzono chorej cewnik do pęcherza moczowego uzyskując wypływ około 800 ml moczu, podano dodatkowo dożylnie 40 mg furosemidu, podłączono wlew nitrogliceryny (dawka początkowa 40 µg/min) oraz kontynuowano tlenoterapię (SaO₂ 92-95%). Nie uzyskano jednak istotnej poprawy stanu klinicznego w ciągu kolejnych 30 minut. Stan chorej nadal był ciężki, utrzymywały się zmiany osłuchowe nad polami płucnymi. Dodatkowo pacjentka była pobudzona, dezorientowana co do czasu i miejsca. Temperatura ciała wynosiła 38,4°C, SaO₂ 93-95%, częstotliwość rytmu serca 120-130/min, ciśnienie tętnicze 150/100 mmHg. Chorą przekazano na salę „R” oddziału kardiologii.

Badania laboratoryjne

Oznaczenie (jednostka)	Wynik
Krew	
Hemoglobina (g/dl)	12,5
Hematokryt (%)	37,6
Leukocyty (tys./µl)	15,3
Płytki krwi (tys./µl)	264
Sód (mmol/l)	139
Potas (mmol/l)	4,1
Glukoza (mg/dl)	92
Kreatynina (mg/dl)	1,24
GFR wg MDRD (ml/min/1,73 m ²)	46

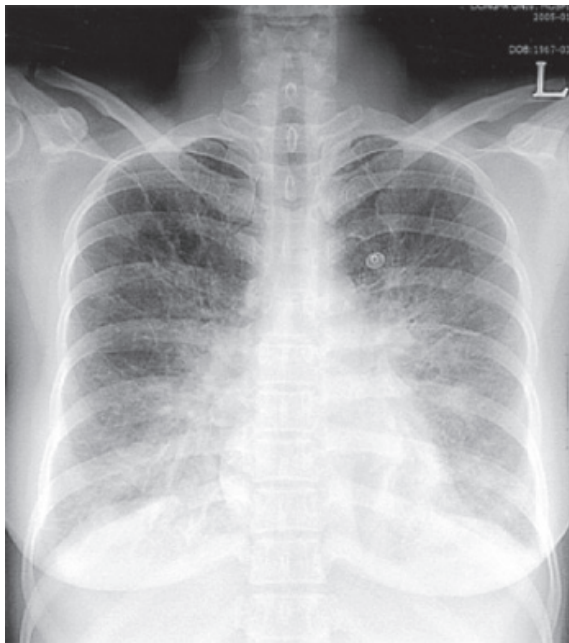
Troponina I (ng/ml)	0,01
NT-proBNP (pg/ml)	7560
CRP (mg/l)	258
ALT (U/l)	22
Cholesterol całkowity (mg/dl)	135
Cholesterol LDL (mg/dl)	64
Cholesterol HDL (mg/dl)	45
Triglicerydy (mg/dl)	132
Gazometria krwi tętniczej	
pH	7,34
PaO ₂	68 mmHg
PaCO ₂	36 mmHg

EKG

Lewogram. Rytm zatokowy, miarowy 120/min. Zespoły QS w odprowadzeniach II, III, aVF. Cechy przerostu (załamek R w aVL > 11 mm) i przeciężenia lewej komory.

RTG klatki piersiowej

Cechy obrzęku płuc (zdjęcie 1).



Zdjęcie 1. Obrzęk płuc

Photo 1. Pulmonary edema

Badanie echokardiograficzne

Nieznacznie powiększona lewa komora (wymiar późnorozkurczowy – 59 mm), przerost symetryczny mięśnia przegrody (grubość przegrody 14 mm), akineza segmentów ściany dolnej i tylnej oraz przegrody

międzykomorowej. Hipokineza pozostałych segmentów lewej komory. Frakcja wyrzutowa lewej komory EF = 42%. Umiarkowana niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej. Cechy upośledzonej funkcji rozkurczowej lewej komory o typie zaburzeń relaksacji (E/A – 0,79, DT – 290 ms). Bez płynu w worku osierdziowym.

Na sali R kontynuowano wlew nitrogliceryny 100 µg/min, tlenoterapię, podano dodatkowo ampułkę furosemidu (20 mg) oraz 2 mg morfiny. Uzyskano stopniowo znaczne zmniejszenie duszności oraz cech zastoju nad płucami. Na podstawie ujemnych wyników dwóch oznaczeń troponiny I, braku bólu stenokardialnego oraz dynamiki zmian elektrokardiograficznych w zapisie EKG wykluczono ostry zespół wieńcowy. Ze względu na obraz kliniczny przemawiający za infekcją dróg oddechowych (kaszel, chrypka, stany gorączkowe) rozpoczęto dożylną empiryczną antybiotykoterapię amoksycyliną z kwasem klawulanowym w dawce 1,2 g co 8 godzin.

Monitorując chorą, stwierdzono po kolejnych 6 godzinach: RR 115/70 mmHg, HR 90/min, częstość oddechu 20/min, temperatura ciała 37,4°C, SaO₂ 96% (przy tlenoterapii), diureza 4600 ml w ciągu pierwszych 12 godzin na sali „R”. Po obniżeniu ciśnienia skurczowego do 110 mmHg zmniejszono prędkość wlewu nitrogliceryny do 50 µg/min, a następnie zatrzymano wlew (w 2. dobie). Codziennie kontrolowano stężenie kreatyniny i jonogram. Prowadzono bilans płynów. Diureza w ciągu 2 pierwszych dni wyniosła łącznie 8400 ml. W 3. dobie chorą przekazano na salę ogólną, gdzie kontynuowano farmakoterapię pod kontrolą bilansu płynów i masy ciała oraz rozpoczęto rehabilitację.

Początkowo stosowano: torasemid 10 mg *p.o.* 2 x dz., metoprolol 25 mg *p.o.* 3 x dz., ramipril 2,5 mg 1 x dz., klopidogrel 75 mg 1 x dz., ASA 75 mg 1 x dz., atorwastatynę 80 mg 1 x dz. i antybiotykoterapię. Dawkę metoprololu oraz ramiprilu stopniowo zwiększono pod kontrolą ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca.

Za przyczynę obrzęku płuc uznano zakażenie układu oddechowego, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz prawdopodobnie nieoptymalną farmakoterapię niewydolności serca u chorej z graniczną czynnością skurczową lewej komory. W wyniku zastosowanego leczenia stan kliniczny pacjentki uległ poprawie, ustąpiły zmiany

osłuchowe nad płucami, uzyskano poprawę orientacji allopsychicznej.

Pacjentka została wypisana do domu z zaleceniami:

- 1) regularnej kontroli masy ciała (co najmniej 2-3 razy w tygodniu) i prowadzenia bilansu płynów;
- 2) kontroli ciśnienia tętniczego;
- 3) systematycznej kontroli w Poradni Niewydolności Serca;
- 4) regularnego przyjmowania leków;
- 5) wykonania kontrolnego RTG klatki piersiowej oraz unikania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Wybór schematu terapii farmakologicznej

Ramipril 5 mg 2 x dziennie rano i wieczorem

Torasemid 20 mg 1 x dziennie rano (w razie duszności lub zwiększenia masy ciała dodatkowo 1/2 tabletki pod kontrolą ciśnienia tętniczego i masy ciała)

Metoprolol o przedłużonym uwalnianiu 100 mg 1 x dziennie rano

Kwas acetylosalicylowy 75 mg 1 x dziennie wieczorem

Klopidogrel 75 mg 1 x dziennie rano

Eplerenon 25 mg 1 x dziennie w południe

Atorwastatyna 80 mg 1 x dziennie wieczorem

Komentarz

Podstawowym celem leczenia przewlekłej niewydolności serca jest redukcja ryzyka przedwczesnego zgonu. W tym celu stosuje się przede wszystkim leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II), beta-adrenolityki (bisoprolol, karwedilol, bursztynian metoprololu, nebiwolol) oraz antagonistów aldosteronu. W wybranych przypadkach zastosowanie znajdują również wszczepialne urządzenia poprawiające funkcję mięśnia sercowego (układy resynchronizujące) lub zabezpieczające przed groźnymi, komorowymi zaburzeniami rytmu (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) [1].

Najczęstszą przyczyną hospitalizacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca są jednak jej zaostrzenia. Niemal zawsze towarzyszy im hiperwolemia. Leczenie zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca polega przede wszystkim na usunięciu przyczyny dekomensacji oraz szybkim i skutecznym zmniejsze-

niu objętości płynów. Zachowanie euwolemii jest także jednym z kluczowych elementów leczenia pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Obecność obręzków obwodowych oraz zastój w krążeniu płucnym znacznie pogarsza zarówno rokowanie, jak i jakość życia chorych. Stąd w terapii objawowej niewydolności serca znajdują zastosowanie leki zwiększające diurezę, przede wszystkim diuretyki pętłowe [1].

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2016 roku dotyczącymi diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca, zaleca się dożylne podanie diuretyku pętłowego w celu zmniejszenia duszności i zastój krwi. W trakcie dożylnego leczenia diuretycznego należy systematycznie monitorować objawy kliniczne, diurezę, czynność nerek i stężenie elektrolitów (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności C) [2].

U większości pacjentów z dusznością spowodowaną obrzękiem płuc dożylne podanie diuretyku powoduje szybką poprawę objawową, która wynika zarówno z natychmiastowego działania rozszerzającego żyły, jak i z późniejszego wydalania pewnej ilości płynów przez nerki [2, 3].

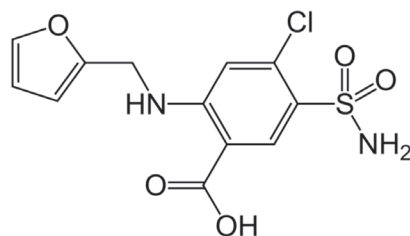
Zastosowany u opisywanego chorego torasemid jest „najmłodszym dzieckiem” w rodzinie diuretyków pętłowych. Na rynek farmaceutyczny został wprowadzony w drugiej połowie lat 80. ubiegłego wieku i od kilku lat przeżywa swoisty renesans, w przeciwieństwie do furosemidu, co do którego zainteresowanie stale słabnie.

Furosemid i torasemid mają jednakowy podstawowy mechanizm działania, różnią się jednak zarówno budową chemiczną (ryciny: 1 i 2), jak i właściwościami farmakokinetycznymi. Furosemid jest pochodną sulfonamidu, torasemid zaś chemicznie przynależy do sulfonylomoczników. Torasemid po podaniu doustnym wchłania się szybko, osiąga maksymalne stężenie po blisko godzinie. Biodostępność leku wynosi około 80%, chociaż według innych opracowań może ona sięgać nawet 100%. Torasemid w 99% wiąże się z białkami, półokres eliminacji leku wynosi w przybliżeniu 3,5 godziny. Wartość ta jest podobna zarówno przy doustnym, jak i przy dożylnym podawaniu torasemidu. Lek jest w 85% wydalany przez nerki, jednak jedynie w 25% w postaci niezmienionej [4,5].

Dla porównania, biodostępność furosemidu wynosi około 60% i odznacza się znaczną zmiennością, przez co w praktyce pacjenci często lepiej reagują

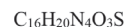
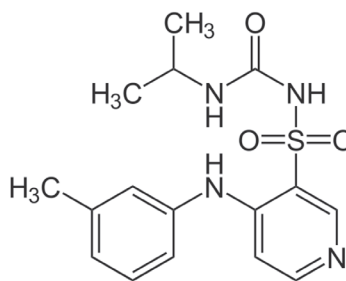
na podanie leku drogą dożylną niż doustną. Okres półtrwania furosemidu wynosi około 1,5 godziny, lek w 65% wydalany jest przez nerki w postaci niezmienionej, a w 35% w postaci metabolitów. Należy jednak zaznaczyć, że metabolizm furosemidu zachodzi przede wszystkim w nerkach, a więc jest upośledzony w przypadku niewydolności tego narządu [4,5].

Tak więc **torasemid w porównaniu z furosemidem charakteryzuje się dłuższym czasem działania, lepszą biodostępnością, mniejszą zmiennością indywidualną absorpcji i stabilniejszym profilem farmakokinetycznym**. Porównanie wybranych cech farmakologicznych i klinicznych furosemidu i torasemidu przedstawiono w tabeli I.



Rycina 1. Budowa chemiczna furosemidu

Figure 1. Chemical structure of furosemide



Rycina 2. Budowa chemiczna torasemidu

Figure 2. Chemical structure of torasemide

Tabela I. Porównanie wybranych cech farmakologicznych i klinicznych furosemidu i torasemidu [6,7]

Table I. Comparison of selected pharmacological and clinical features of furosemide and torasemide [6,7]

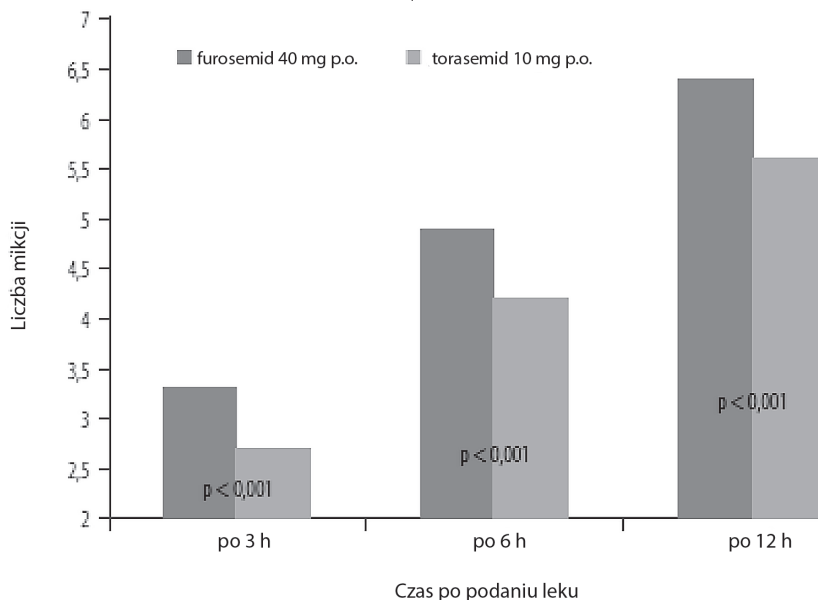
Wybrane cechy farmakologiczne i kliniczne	Furosemid	Torasemid
Dawkowanie	1-2 razy na dobę	Raz na dobę
Biodostępność	60-70%, w ciężkiej niewydolności nerek ulega zmniejszeniu do 36-44%	79-91%
Wiązanie z białkami osocza	95%	99%
Metabolizm i wydalanie	Wydalanie głównie w postaci niezmienionej	Metabolizowany do trzech metabolitów, około 80% podanej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej i jako metabolity w wyniku wydzielania kanalikowego
Okres półtrwania	1-1,5 h, ale może ulec wydłużeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby	3-4 h; w przypadku niewydolności nerek nie ulega zmianie
Czas działania	6-8 h	do 12 h
Dawki stosowane w trakcie leczenia niewydolności serca (z zachowaną lub obniżoną frakcją wyrzutową, ostrą lub przewlekłą)	Dawka wstępna 20-40 mg Przeciętna dawka dobową 40-80 mg	Dawka wstępna 5-10 mg Przeciętna dawka dobową 10-20 mg
Wskazania	Leczenie obrzęków, u dorosłych i dzieci, związanych z zastoinową niewydolnością krążenia, marskością wątroby i chorobami nerek, gdy wskazane jest zastosowanie leków moczopędnych o silnym i szybkim działaniu Nadciśnienie tętnicze u dorosłych, głównie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi	Nadciśnienie tętnicze pierwotne Obrzęki pochodzenia wątrobowego i nerkowego Obrzęki związane z zastoinową niewydolnością serca, obrzęk płuc
Dodatkowe cechy	Początek działania w 1. godzinie po podaniu Działanie moczopędne przez 6-8 h	Wchłania się szybko i prawie całkowicie, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 1-2 h Potencjalnie: wpływ na włóknienie miokardium, efekt antyaldosteronowy i wazodylatacyjny

Torasemid w porównaniu z furosemidem wykazuje również lepszą lub porównywalną skuteczność terapeutyczną przy jednoczesnym zwiększeniu komfortu terapii diuretycznej. Mniejsza częstotliwość mikcji związana jest z dłuższym czasem działania torasemidu (sumarycznie pacjent oddaje porównywalną lub nieco większą objętość moczu niż po furosemidzie, ale w dłuższym okresie) oraz z szybkością działania leku (furosemid zaczyna działać wcześniej niż torasemid, więc pierwsze oddanie moczu następuje szybciej podczas stosowania furosemidu). Kolejną kwestią jest uczucie parcia na pęcherz: pacjenci zażywający torasemid rzadziej odczuwają potrzebę oddania moczu niż pacjenci stosujący furosemid. Tak więc **torasemid**

powoduje bardziej przewidywalną i stabilniejszą diurezę w dłuższym okresie stosowania, mniejszą ilość mikcji (rycina 3) oraz rzadsze występowanie parć naglących [5,8].

Badania prowadzone zarówno na zwierzętach, jak i u ludzi wskazują także na **szczególny profil bezpieczeństwa torasemidu w porównaniu z furosemidem**.

Szczególnie ciekawe wydaje się badanie TORIC (*TOrasemide In Congestive Heart Failure*), w którym porównano efektywność leczenia moczopędnego furosemidem 40 mg i torasemidem 10 mg. Częstość występowania hipokaliemii była znamienne niższa ($p < 0,013$) w grupie otrzymującej torasemid (12,9%) niż w grupie leczonej furosemidem (17,9%). Jedynie



Rycina 3. Liczba mikcji po podaniu leku – furosemid vs. torasemid [8]

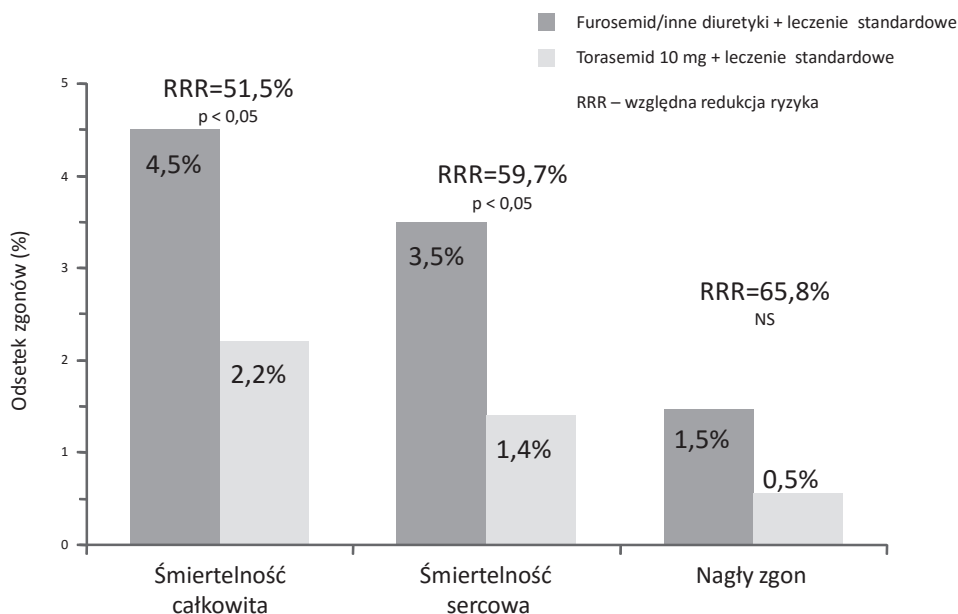
Figure 3. The number of voiding after the treatment – furosemide vs. torasemide [8]

3% chorych leczonych torasemidem wymagało suplementacji preparatami potasu, w porównaniu z 30% chorych w grupie leczonej furosemidem lub innym diuretykiem [9]. Wyniki te wyraźnie sugerują, że **stosowanie torasemidu wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia hipokaliemii, niż ma to miejsce w przypadku pozostałych diuretyków pętlowych.** W przeciwieństwie do efektu natriuretycznego torasemidu, który jest wprost proporcjonalny do dawki leku, utrata jonów potasu jest znacznie mniej dynamiczna i istotnie mniejsza niż u osób stosujących furosemid. Sugeruje się, że torasemid może hamować działanie aldosteronu, co tłumaczyłoby ochronny wpływ tego diuretyku na stężenie jonów potasu [10].

Müller i wsp. porównywali skuteczność kliniczną furosemidu ze skutecznością torasemidu, tolerancję obu leków oraz ich wpływ na konieczność hospitalizacji w grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca II-IV klasy wg NYHA. Do badania zakwalifikowano 237 osób (122 zrandomizowano do grupy torasemidu, 115 otrzymało furosemid). Obserwacja trwała 9 miesięcy, wszyscy chorzy otrzymywali inhibitor konwertazy angiotensyny. Wyjściowa dawka torasemidu wynosiła 10 mg raz dziennie, furosemidu – 40 mg raz dziennie. Autorzy zaobserwowali, że oba leki przyczyniły się do uzyskania poprawy klinicznej.

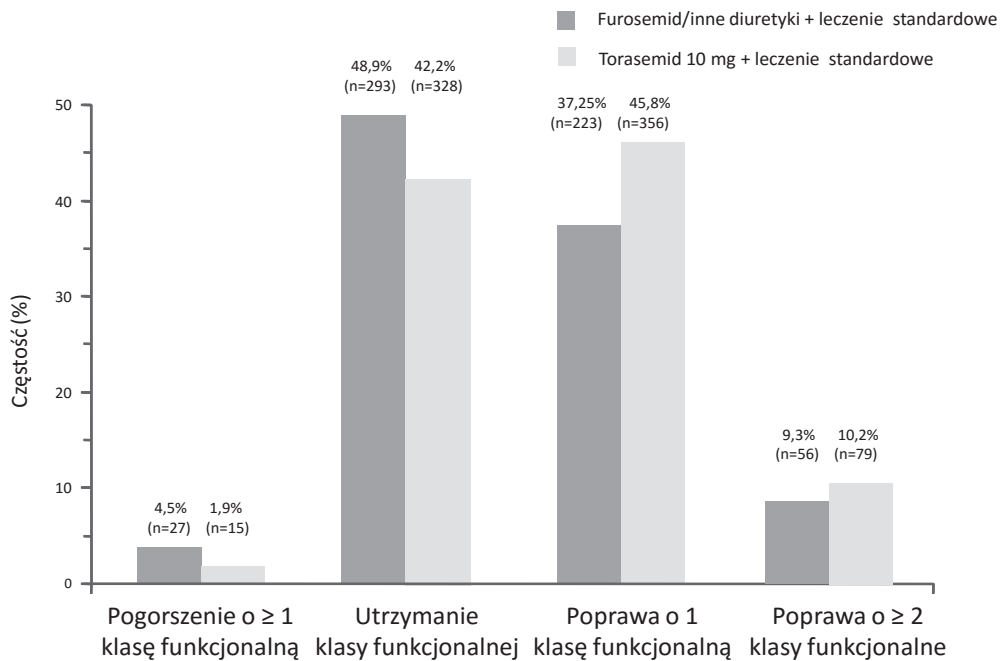
Efekt redukcji przynajmniej o 1 stopień w klasyfikacji NYHA był jednak statystycznie istotny tylko w grupie pacjentów otrzymujących torasemid. Tolerancja stosowanych leków oraz liczba hospitalizacji związanych z zaostrzeniem choroby były porównywalne w obu grupach, jednak stosowanie torasemidu wiązało się, ze znaczną poprawą jakości życia chorych, wyrażoną między innymi mniejszą liczbą mikcji w ciągu 12 godzin od podania leku oraz rzadszym występowaniem parć naglących niż w grupie leczonej furosemidem [8].

Do cytowanego wcześniej badania TORIC zakwalifikowano 1377 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca NYHA II-III (778 osób otrzymywało torasemid 10 mg/dobę, 527 osób – furosemid 40 mg/dobę, 72 osoby – inne diuretyki). Okres obserwacji wyniósł 12 miesięcy. W badaniu wykazano nie tylko dobrą tolerancję torasemidu, ale również istotną statystycznie redukcję ryzyka śmiertelności całkowitej (2,2% vs. 4,5%; $p < 0,05$) oraz śmiertelności sercowej (1,4% vs. 3,5%; $p < 0,05$) (rycina 4). W grupie torasemidu w porównaniu z osobami leczonymi furosemidem i/lub innymi diuretykami obserwowano także większą poprawę kliniczną, ocenianą na podstawie klasyfikacji NYHA (45,8% vs. 37,2%; $p = 0,00017$ na korzyść torasemidu) (rycina 5) oraz znacznie niższe ryzyko hipokaliemii (12,9% vs. 17,9%; $p = 0,013$) [9].



Rycina 4. Badanie TORIC – redukcja śmiertelności całkowitej oraz śmiertelności sercowej w grupie pacjentów otrzymujących torasemid [9]

Figure 4. TORIC study – reduction of total mortality and cardiac mortality in group of patients receiving torasemide [9]



Rycina 5. Badanie TORIC – poprawa kliniczna oceniana na podstawie klasyfikacji NYHA w grupie pacjentów otrzymujących torasemid [9]

Figure 5. TORIC study – clinical improvement assessed by NYHA classification in group of patients receiving torasemide [9]

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia, że stosowanie torasemidu w porównaniu z furosemidem może prowadzić do zmniejszonego włóknienia mięśnia sercowego oraz do poprawy jakości życia. W celu oceny wpływu torasemidu na aktywność proteiny C-końcowego prokolagenu typu 1, odpowiedzialnej za włóknienie miokardium, przeprowadzono badanie w grupie 22 osób z przewlekłą niewydolnością serca (60% chorych w III klasie wg NYHA), u których w sposób randomizowany stosowano torasemid w dawce 10-20 mg/dobę lub furosemid w dawce 20-40 mg/dobę [11]. Po 8 miesiącach terapii wykonano biopsję miokardium z prawego przedsionka i wykazano, że w grupie otrzymującej torasemid aktywność proteiny i ilość depozytów włókien kolagenowych były istotnie niższe w stosunku do stanu wyjściowego. Z kolei w grupie pacjentów leczonych furosemidem nie zaobserwowano obniżenia wartości oznaczanych parametrów, a nawet wykazano, że ilość depozytów włókien kolagenowych była istotnie większa niż w grupie otrzymującej torasemid [11]. Wyniki tego badania sugerują więc, że **torasemid może zmniejszać włóknienie miokardium u chorych z niewydolnością serca.**

W świetle badań doświadczalnych i klinicznych wydaje się więc, że torasemid ma znaczną przewagę

nad furosemidem, a stosowanie go może wiązać się z redukcją umieralności wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. **Istnieją zatem silne argumenty naukowe, aby torasemid uznać za diuretyk pierwszego rzutu w leczeniu tego schorzenia.** Konieczne są jednak prospektywne, randomizowane badania, które potwierdzą wpływ torasemidu na rokowanie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address:

✉ Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej

Akademii Medycznej

Centralny Szpital Weteranów

Plac Hallera 1; 90-647 Łódź

☎ (+48 42) 639 30 80

✉ mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD i wsp.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i wsp.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
- Felker GM, Lee KL, Bull DA i wsp. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797-805.
- Bölke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs Today*. 1994;30:1-26.
- Jackson EK. Leki moczopędne. W: *Farmakoterapia Goodmana & Gilmana*. Wydanie I. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (red.). Lublin: Wydawnictwo Czelej; 200. tom I, s. 785.
- Charakterystyka produktu leczniczego: Furosemidum Polpharma 40 mg tabletki; 31.07.2008.
- Charakterystyka produktu leczniczego: Toramide; 2,5 mg lub 5 mg lub 10 mg, tabletki; 26.07.2011.
- Müller K, Gamba G, Jaquet F i wsp. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail*. 2003;5(6):793-801.
- Cosin J, Diez J; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):507-13.
- Filipiak KJ (red.). Torasemid. *Biblioteka czasopisma Cardiology Journal* 2011; tom 14.
- Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J i wsp. Identification of potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:859-67.

Modyfikacje chrząstki stawowej w procesie starzenia *Age-related modifications in articular cartilage*

Magdalena Krajewska-Włodarczyk

Oddział Reumatologii, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie

Streszczenie

Zmiany zachodzące w chrząstce stawowej w procesie starzenia są etapem naturalnych przemian ludzkiego ciała. Starszy wiek jest najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów, lecz choroba zwyrodnieniowa stawów nie musi być nieuniknioną konsekwencją starzenia. Chondrocyty są wyjątkowymi komórkami szczególnie predysponowanymi do rozwoju zmian związanych z wiekiem. Zmiany w chrząstce stawowej w przebiegu starzenia obejmują nabywanie fenotypu sekrecyjnego przez chondrocyty, spadek wrażliwości chondrocytów na czynniki wzrostowe, niszczący wpływ przewlekłej produkcji reaktywnych form tlenowych oraz gromadzenie końcowych produktów glikacji. Wszystkie te czynniki wpływają na mechaniczne właściwości chrząstki stawowej. Lepsze zrozumienie mechanizmów leżących u podstawy starzenia się chrząstki stawowej może przyczynić się do stworzenia nowych celów terapeutycznych skierowanych na spowolnienie lub zahamowanie związanych z wiekiem modyfikacji chrząstki stawowej. Ze względu na starzenie się naszego społeczeństwa, możliwość wpływania na spowolnienie zmian zachodzących w chrząstce u osób starszych może mieć ogromne znaczenie dla zdrowia publicznego. *Geriatrics 2017; 11: 135-141.*

Słowa kluczowe: starzenie, chrząstka stawowa

Abstract

The changes occurring in the cartilage during the ageing process constitute a natural stage in human body changes. Older age is the greatest risk factor for osteoarthritis but osteoarthritis does not have to be an inevitable consequence of growing old. Chondrocytes are unique cells that may be particularly prone to the development of aging-related changes. The aging changes in joint cartilage tissue include senescent secretory phenotype of chondrocytes, chondrocytes' low reactivity to growth factors, oxidative damage from the chronic production of reactive oxygen species and abnormal accumulation of advanced glycation end-products. All these factors affect the mechanical properties of cartilage. An improved understanding of mechanisms underlying the cartilage aging will likely reveal new therapeutic targets to slow or halt age-related modifications in articular cartilage. The ability to slow progression of cartilage changes in older adults may have enormous public health implications given the aging of our population. *Geriatrics 2017; 11: 135-141.*

Keywords: aging, articular cartilage

Wstęp

Sprawnie funkcjonujący układ ruchu jest podstawą motorycznej autonomii ludzkiego ciała, a zmiany zachodzące w nim w toku starzenia, poza ograniczeniem samodzielności w wykonywaniu codziennych czynności, zmianami postawy i chodu oraz wzrostem

ryzyka upadków, wpływają również na funkcjonowanie narządów wewnętrznych i jakość życia.

Zmiany związane ze starzeniem chrząstki stawowej oraz z rozwojem choroby zwyrodnieniowej stawów trudno jest rozpatrywać osobno. U połowy ludzi w wieku 65 lat i powyżej stwierdza się kliniczne

objawy choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS) [1]. Wiele badań wskazuje na wiek chorych jako jeden z najbardziej istotnych czynników ryzyka rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów. Mechanizm rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów dotychczas nie został dobrze poznany. Podejmowane są próby wyjaśnienia przyczyn rozwoju ChZS, obejmujące kilka teorii, w tym teorię starzenia się ze zużycia (wear and tear) [2]. Przyczyn rozwoju ChZS upatruje się także w procesach związanych ze starzeniem komórkowym, takich jak nabywanie tzw. fenotypu sekrecyjnego (senescence-associated secretory phenotype, SASP), będącego pochodną zmiany ekspresji genów w komórkach starych [3], osłabienie odpowiedzi chondrocytów na czynniki wzrostowe, w tym insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) i transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor- β , TGF- β) [4], zaburzenia funkcji mitochondriów i wpływ stresu oksydacyjnego [5] oraz gromadzenie zaawansowanych (końcowych) produktów glikacji (advanced glycation end products, AGEs) [6]. Choroba zwyrodnieniowa stawów nie jest zatem wyłącznie rezultatem mechanicznych przeciążeń wywołanych nadwagą, zaburzeniami postawy czy chodu lub urazami. Procesy degeneracyjne związane z wiekiem, zachodzące w chondrocytach, z następującą utratą chrząstki stawowej są kluczowe dla rozwoju obrazu ChZS obejmującego przewlekły ból, deformację oraz upośledzenie funkcjonalne zajętego stawu. Ubytki tkanki chrzęstnej penetrujące do kości podchrzęstnej stanowią wrota dla niezróżnicowanych komórek mezenchymalnych, które w środowisku bogatym w tlen różnicują się w kierunku osteoblastów wytwarzających tkankę kostną lub w kierunku fibroblastów przyczyniając się do powstania tkanki łącznej włóknistej. Przy ograniczonym dostępie do tlenu komórki mezenchymalne różnicują się w kierunku chondroblastów posiadających zdolności wytwarzania tkanki chrzęstnej włóknistej lub szklistopodobnej [7]. Niestety zdolności regeneracyjne tkanki, jaką jest chrząstka stawowa są bardzo ograniczone i w przypadku istotnego uszkodzenia jedynie zewnętrzna interwencja terapeutyczna może poprawić stan miejscowy.

Starzenie komórkowe

Wszystkie komórki ulegają procesowi starzenia. Komórki w hodowli *in vitro* po przejściu określonej liczby podziałów (około 30-60) tracą swój potencjał replikacyjny, przestają się dzielić, starzeją się, ale nie

umierają od razu i przez długi czas mogą pozostać aktywne metabolicznie. Maksymalna liczba podziałów komórkowych będąca limitem replikacyjnym komórki nazywana jest limitem Hayflicka [8]. Starzenie się tkanek i narządów jest prawdopodobnie spowodowane gromadzeniem się komórek starych, które przez zmieniomy metabolizm i wydzielane białka tworzą własne mikrośrodowisko, wpływając na swoją aktywność oraz na sąsiadujące komórki. Rozwijający się w wyniku tych procesów stan zapalny o niskiej aktywności (low grade inflammation) towarzyszy zdecydowanej większości, jeśli nie wszystkim, chorobom wieku podeszłego [9]. Starzenie komórkowe jest nie tylko odzwierciedleniem starzenia organizmu. U osobników młodych odgrywa ono istotną rolę w regeneracji tkanek, a przez hamowanie podziałów mitotycznych komórek z uszkodzonym materiałem genetycznym, prawdopodobnie ogranicza ryzyko nowotworzenia [10]. Starzejące się komórki są większe i bardziej płaskie od prawidłowych, dzielących się komórek. Odmienne niż w komórkach apoptotycznych, w procesie starzenia wzrasta aktywność związanej ze starzeniem β galaktozydazy (senescence associated β -galactosidase, SA- β -gal) [11]. Komórki stare, w wyniku uszkodzeń DNA, nabywają specyficzny fenotyp sekrecyjny prowadzący do ich eliminacji przez komórki żerne układu odpornościowego, a jednocześnie przyczyniający się do rozwoju chorób związanych z wiekiem. Istotą SASP jest wydzielanie do środowiska szeregu cytokin (interleukin: IL-1, -6, -7, -13, -15), chemokin prozapalnych (CCL2/MCP-1, CCL8/MCP-2, CCL26, CXCL8/IL-8, CXCL12/SDF-1), czynników wzrostu (amfireduliny, EGF, hFGF, HGF, hereguliny, KGF, NGF, VEGF), proteaz i ich modulatorów (MMP-1, -3, -10, -12, -13, -14, TIMP-2, PAI-1, PAI-2, t-PA, u-PA) [12].

Rozróżnia się dwa rodzaje starzenia komórkowego: replikacyjne i przyspieszone [13]. Starzenie replikacyjne związane jest z wyczerpaniem limitu podziałowego. Przyczyną tego procesu jest skracanie się telomerów, których funkcją jest zabezpieczanie zakończeń chromosomów przed łączeniem się i zachowanie integralności genomu. Telomery człowieka składają się z tysięcy powtórzeń motywów utworzonych przez sześć par zasad TTAGGG i stanowią specyficzny licznik podziałowy komórki. Struktura telomerów wspierana jest przez szelteryny, białka zapewniające utrzymanie ich specyficznej struktury. W przypadku skrócenia telomerów do połowy swojej początkowej długości, obecnego już na pięciu chromosomach, dochodzi do

starzenia komórki [14]. Innym rodzajem starzenia komórkowego, niezależnego od skracania telomerów, jest starzenie przyspieszone (stress-induced premature senescence, SIPS). Starzenie przyspieszone może być wywołane stresem oksydacyjnym, onkogenami lub czynnikami uszkadzającymi DNA [15]. Postępuje ono dużo szybciej niż starzenie replikacyjne i nie wynika bezpośrednio z wyczerpania potencjału podziałowego, chociaż stres oksydacyjny może również prowadzić do przyspieszonego skracania telomerów. Przyczyny obu postaci starzenia są różne, mimo to wiążą się z aktywacją tej samej ścieżki odpowiedzi na uszkodzenia DNA. W starzeniu replikacyjnym taki sygnał generują telomery skrócone lub pozbawione szeltery. W starzeniu przyspieszonym do podobnej odpowiedzi dochodzi w przypadku pęknięcia podwójnej nici DNA w odcinkach telomerowych, które ze względu na specyficzną strukturę i białka chroniące, są niedostępne dla systemów naprawczych [15]. Odpowiedź na uszkodzenie DNA kontrolowana jest m. in. za pośrednictwem białka p53, będącego inhibitorem kinaz zależnych od cyklin, odpowiadającego za zahamowanie podziałów komórkowych oraz hipofosforylowanego białka Rb (retinoblastoma protein), odpowiadającego za rekrutację enzymów związanych z epigenetycznymi modyfikacjami chromatyny [16].

Zmiany chondrocytów związane ze starzeniem

Homeostaza chrząstki zależna jest od prawidłowej funkcji chondrocytów. Z wiekiem również macierz chrząstki stawowej ulega molekularnym, strukturalnym i mechanicznym zmianom, pojawiają się zmiany w składzie i strukturze proteoglikanów, zwiększa się sieciowanie kolagenu, zmniejsza się wytrzymałość chrząstki na rozciąganie. Dochodzi do zaburzenia równowagi między aktywnością anaboliczną chondrocytów a procesami destrukcyjnymi. Chrząstka stawowa ulega powolnemu ścięczeniu związanym ze stopniowym zmniejszeniem środowiska macierzy, zmniejszeniem uwodnienia chrząstki oraz zmniejszeniem ilości chondrocytów. Związane z wiekiem zmniejszenie ilości chondrocytów w stawowej tkance chrzęstnej obserwowano u osób bez klinicznych objawów choroby zwyrodnieniowej, chociaż bardziej nasilone zmiany obecne były u chorych z ChZS [17]. U osób w wieku 30-70 lat ilość chondrocytów w chrząstce stawu biodrowego ulegała redukcji o około 40% [18], podobne różnice uzyskano badając zwierzęta [19].

Odmienne jednak, w badaniu dotyczącym chrząstki stawu kolanowego u ludzi, nie obserwowano istotnych zmian w ilości chondrocytów [20]. W chrząstce stawowej osób dorosłych obserwuje się niewielką częstość podziałów komórkowych chondrocytów, co przy bardzo małej ilości lokalnych komórek progenitorowych może sugerować, że chondrocyty osób starszych są prawdopodobnie tymi samymi komórkami, co wiele lat wcześniej, chociaż już nie takimi samymi. Wydaje się, że w związku z postępującym wiekiem człowieka nie zwiększa się istotnie w chrząstce stawowej ilość komórek apoptotycznych [20].

W chondrocytach chrząstki stawowej, które przeszły więcej podziałów komórkowych, analogicznie do komórek innych tkanek, obserwuje się istotne skrócenie telomerów [21], opisywano również większą obecność skróconych telomerów w chromosomach chondrocytów osób starszych [21]. Skrócenie telomerów zależne od wieku obserwowano również w niedawno przeprowadzonych badaniach zarówno wśród osób bez objawów choroby zwyrodnieniowej oraz w grupie chorych z ChZS [22]. Aktywność telomerazy, rybonukleoproteinowego enzymu dobudowującego brakujące odcinki DNA, wyższa jest w chondrocytach osobników młodych umożliwiając przeprowadzanie procedur naprawczych w młodych chondrocytach i ulega znacznemu obniżeniu po okresie dojrzewania [23]. Wydaje się jednak, że zmiany związane z wiekiem zachodzące w chondrocytach prezentują raczej typ starzenia przyspieszonego, będącego odpowiedzią na inne niż podziały komórkowe czynniki indukujące uszkodzenie telomerów, w tym: stres oksydacyjny, aktywację onkogenów i przewlekły stan zapalny [24].

Reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species, ROS) indukują skracanie telomerów stymulowane uszkodzeniem DNA [25]. Ilość ROS obecnych w chondrocytach wiąże z wiekiem, nadmiernym obciążeniem mechanicznym i aktywnością cytokin prozapalnych [26]. Dodanie reaktywnych form tlenu do hodowli chondrocytów skutkuje rozwojem cech fenotypowych chondrocytów związanych ze starzeniem [26]. W chondrocytach w warunkach stresu oksydacyjnego, podczas wczesnych podziałów komórkowych, wzrasta znacznie ilość białek zasocjowanych z telomerazą TRF1, TRF2 (telomeric repeat binding factor 1, 2), będących szelterydami odpowiedzialnymi za formowanie i utrzymanie struktury telomerów, białka XRCC5 (X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 5) biorącego udział w naprawie dwuniciowego

DNA oraz sirtuliny 1 (SIRT1) działającej supresyjnie na białko p53, zapobiegającej hamowaniu podziałów komórkowych, natomiast znacznie słabiej białka te są wydzielane w czasie podziałów późniejszych [25]. Badanie to sugeruje ochronny wpływ białek TRF1, TRF2, XRCC5 i SIRT1 na młode chondrocyty przed związanym z uszkodzeniami nici DNA skracaniem telomerów w sytuacji stresu oksydacyjnego, podczas gdy w chondrocytach odbywających późniejsze podziały komórkowe, przez zmniejszenie aktywności wymienionych białek regulatorowych, dochodzi do spadku tolerancji na ROS i akumulacji uszkodzonego DNA, co może indukować procesy związane ze starzeniem.

Starzenie się chrząstki stawowej może być rezultatem nabywania przez chondrocyty specyficznego fenotypu sekrecyjnego, charakteryzującego się wzrostem produkcji i wydzielania interleukin, metaloproteinaz macierzy i czynników wzrostowych, w tym nabłonkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor, EGF). Dostępne piśmiennictwo pokazuje wzrost ekspresji metaloproteinaz MMP-1 i MMP-13 w starzejącej się tkance chrzęstnej [27] oraz gromadzenie neopitopów kolagenu powstałych w wyniku denaturacji i fragmentowania kolagenu [28]. W przeprowadzonych badaniach, zdolność produkcji i wydzielania IL-1 [29] i IL-7 [30] przez izolowane chondrocyty wzrastały istotnie wraz z wiekiem dawcy. Dodatkowo, wzrost wydzielania IL-7 wiązał się ze zwiększoną produkcją MMP-13 [32].

Z upływem czasu w tkance chrzęstnej dochodzi do spadku aktywności anabolicznej chondrocytów. Wraz z wiekiem zmniejsza się znacznie odpowiedź chondrocytów na insulinopodobny czynnik wzrostu-1 [4]. Do podobnych zaburzeń dochodzi również w izolowanych chondrocytach z tkanki chrzęstnej z objawami choroby zwyrodnieniowej [31]. Ekspresja i ilość białka osteogenicznego OP-1 (BMP-7) należącego do nadrodziny białek morfogenetycznych kości (bone morphogenetic proteins) oraz transformującego czynnika wzrostu- β 2 i - β 3 (ale nie TGF- β 1) również ulegają obniżeniu w chrząstce stawowej w sposób związany z wiekiem, podobnie jak ilość receptorów dla TGF- β [32]. Dodanie anabolicznego białka OP-1 do hodowli chondrocytów osobników dojrzałych nie stymuluje aktywności telomerazy, podczas gdy dodanie prozapalnej cytokiny IL-1 α hamuje jej aktywność [23]. Zmniejszona aktywność anaboliczna skutkuje

przesunięciem metabolicznej równowagi chondrocytu w kierunku mechanizmów katabolicznych.

Zmiany macierzy chrząstki związane ze starzeniem

Zmiany w macierzy chrząstki związane z wiekiem zachodzą równoległe do starzenia się chondrocytów. Badania MRI stawów kolanowych ukazują ścięczenie chrząstki stawowej wraz z wiekiem badanych, co oczywiście częściowo wynika z ubytku komórkowego, ale również wskazuje na ubytek macierzy tkanki chrzęstnej [33]. Unikalne właściwości macierzy pozakomórkowej chrząstki zapewniają kolagenowe i niekolagenowe glikoproteiny oraz kwas hialuronowy. Zmniejszenie objętości chrząstki może spowodowane być zmniejszeniem zawartości wody zależnym w dużym stopniu od zawartości agrekanu, głównego proteoglikanu w macierzy chrząstki stawowej. Siarczanowane, naładowane ujemnie łańcuchy glikozaminoglikanów budujących agrekan, charakteryzują się wysoką hydrofilnością i odpowiadają za sprężystość chrząstki. Opisywano zmiany rozmiaru, struktury i stopnia siarczanowania agrekanu związane z wiekiem skutkujące spadkiem uwodnienia i sprężystości chrząstki [34]. Ostatecznie wraz z wiekiem obniżeniu ulega łączna zawartość wszystkich proteoglikanów w chrząstce. Związane ze starzeniem modyfikacje proteoglikanów macierzy chrząstkowej związane są z zaburzeniami syntezy oraz enzymatyczną i nieenzymatyczną degradacją [35]. Procesy degradacji proteoglikanów zachodzące w przebiegu starzenia, związane są z wieloma czynnikami, takimi jak nadekspresja metaloproteinaz (MMP), w tym MMP-1, MMP-8, MMP-13 z jednoczesnym obniżeniem ich tkankowych inhibitorów (TIMP) oraz z nasileniem aktywności enzymów z grupy dezintegryn oraz metaloproteinaz z motywem trombospondyny (*a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*, ADAMTS), w tym agrekanaz ADAMTS-4 i ADAMTS-5 biorących czynny udział w trawieniu białek rdzeniowych agrekanów [35-37]. Wskazuje się także na rolę stymulowanych przez wymienione enzymy cytokin prozapalnych m.in.: IL-1, IL-6 oraz czynnika martwicy nowotworu- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) w bezpośrednim działaniu degradującym macierz pozakomórkową chrząstki oraz w indukcji komórek chondrocytów do syntezy zwiększonej ilości metaloproteinaz macierzowych [35,37]. IL-1 i TNF- α , stymulują wytwarzanie białka wiążącego insulinopo-

dobny czynnik wzrostu-1 (insulin-like growth factor-binding protein-1, IGFBP-1), prowadząc do obniżonej odpowiedzi dojrzałych chondrocytów na stymulację IGF-1 [37]. W chondrocytach, cytokiny te przyczyniają się do wzrostu aktywności indukowanej syntazy tlenku azotu (inducible nitric oxide synthase, iNOS), a wtórnie do wzrostu wydzielania do macierzy katabolicznych metaloproteinaz i prostaglandyn [35,37,38].

Wraz z wiekiem dochodzi do nadmiernego wytwarzania ROS i zaburzeń równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej, co prowadzi do modyfikacji reszt aminokwasowych oraz do pęknięć łańcucha polipeptydowego białka rdzeniowego i powstawania produktów fragmentacji proteoglikanów w postaci glikozaminoglikanowych łańcuchów związanych z pozostałościami białek rdzeniowych i wolnych glikozaminoglikanów.

Dodatkowo modyfikacje proteoglikanów stawowej tkanki chrzęstnej spowodowane są gromadzeniem w chrząstce produktów późnej glikacji. Chociaż produkty późnej glikacji obniżają wrażliwość proteoglikanów na proteolityczne działanie metaloproteinaz, całkowita pula proteoglikanów w chrząstce ulega obniżeniu proporcjonalnemu do ilości AGEs. Wpływ AGEs na procesy zachodzące w starzejącej się chrząstce nie został do końca wyjaśniony [35,39-41].

Podsumowanie

Zmiany zachodzące w chrząstce stawowej związane z starzeniem przyczyniają się do degeneracji chrząstki, pogarszając możliwości utrzymania właściwości i regeneracji tkanki chrzęstnej. Wydaje się, że starzenie się chrząstki i rozwój choroby zwyrodnieniowej stawów mogą być współzależnymi procesami.

Z pewnością czynniki związane z upływem czasu, takie jak: fenotyp sekrecyjny chondrocytów, osłabienie odpowiedzi chondrocytów na czynniki wzrostowe, stres oksydacyjny oraz gromadzenie w chrząstce końcowych produktów glikacji mogą również prowadzić do częstej w populacji ludzi starszych choroby zwyrodnieniowej stawów. Starzenie się chrząstki w oczywisty sposób postępuje w czasie, a zmiany wywołane tym procesem są nieodwracalne. Ze względu na starzenie się populacji naszego kraju, choroby narządu ruchu związane z wiekiem stanowią już obecnie istotny problem społeczny. Na szczęście nie u wszystkich osób po 65 r.ż. rozwija się kliniczny obraz choroby zwyrodnieniowej stawów, pomimo obecności modyfikowanych wiekiem zmian w tkance chrzęstnej. Badania nad poznaniem mechanizmów nasilających procesy starzenia chrząstki stawowej mogą pozwolić na wprowadzenie terapii spowalniających przemiany chrzęstne związane z upływem czasu, zwłaszcza u osób szczególnie predysponowanych do wystąpienia choroby zwyrodnieniowej stawów.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Magdalena Krajewska-Włodarczyk,
Oddział Reumatologii, Miejski Szpital Zespolony
w Olsztynie
ul. Wojska Polskiego 30; 10-229 Olsztyn
☎ (+48 89) 678 66 51
✉ magdalenakw@op.pl

Piśmiennictwo

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *The Lancet*. 2011;377(9783):2115-26.
2. Aigner T, Rose J, Martin J, Buckwalter J. Aging theories of primary osteoarthritis: from epidemiology to molecular biology. *Rejuvenation Res*. 2004;7(2):134-45.
3. Martin JA, Buckwalter JA. The role of chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis and in limiting cartilage repair. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85(Suppl 2):106-10.
4. Messai H, Duchossoy Y, Khatib AM, et al. Articular chondrocytes from aging rats respond poorly to insulin-like growth factor-1: an altered signaling pathway. *Mechanisms Ageing Development*. 2000;115(1):21-37.
5. Blanco FJ, Rego I, Ruiz-Romero C. The role of mitochondria in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(3):161-9.
6. Huang CY, Lai KY, Hung LF, et al. Advanced glycation end products cause collagen II reduction by activating Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 pathway in porcine chondrocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1379-89.
7. Galle J, Bader A, Hepp P, et al. Mesenchymal Stem Cells in Cartilage Repair: State of the Art and Methods to monitor Cell Growth, Differentiation and Cartilage Regeneration. *Curr Med Chem*. 2010;17(21):2274-91.
8. Hayflick L. Intracellular determinants of cell aging. *Mech Ageing Dev*. 1984;28(2-3):177-85.

9. Sikora E, Arendt T, Bennett M, Narita M. Impact of cellular senescence signature on ageing research. *Ageing Res Rev.* 2011;10:146-52.
10. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153:1194-217.
11. Hunt A, Betts D, King WA, Madan P. Senescence or apoptosis? The choice bovine fibroblasts make in the presence of increasing concentrations of extracellular H₂O₂. *Stud Undergrad Res Guelph.* 2010;3:64-8.
12. Coppe JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:99-118.
13. von Zglinicki T, Petrie J, Kirkwood TB. Telomere-driven replicative senescence is a stress response. *Nat Biotechnol.* 2003;21:229-30.
14. Kaul Z, Cesare AJ, Huschtscha LI, et al. Five dysfunctional telomeres predict onset of senescence in human cells. *EMBO Rep.* 2011;13:52-9.
15. Bielak-Zmijewska A, Wnuk M, Przybylska D, et al. A comparison of replicative senescence and doxorubicin-induced premature senescence of vascular smooth muscle cells isolated from human aorta. *Biogerontology.* 2014;15:47-64.
16. d'Adda di Fagnana F. Living on a break: cellular senescence as a DNA-damage response. *Nat Rev Cancer.* 2008;8:512-22.
17. Kühn K, D'Lima DD, Hashimoto S, Lotz M. Cell death in cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12(1):1-16.
18. Vignon E, Arlot M, Patricot LM, Vignon G. The cell density of human femoral head cartilage. *Clin Orthop Relat Res.* 1976;121:303-8.
19. Blaney Davidson EN, Scharstuhl A, Vitters EL, et al. Reduced transforming growth factor-beta signaling in cartilage of old mice: role in impaired repair capacity. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:1338-47.
20. Aigner TM, Hemmel M, Neureiter D. Apoptotic Cell Death Is Not a Widespread Phenomenon in Normal Aging and Osteoarthritis Human Articular Knee Cartilage: A Study of Proliferation, Programmed Cell Death (Apoptosis), and Viability of Chondrocytes in Normal and Osteoarthritic Human Knee Cartilage. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1304-12.
21. Parsch D, Brümmendorf TH, Richter W, Fellenberg J. Replicative aging of human articular chondrocytes during ex vivo expansion. *Arthritis Rheum.* 2002;46(11):2911-6.
22. Harbo M, Delaisse JM, Kjaersgaard-Andersen P, et al. The relationship between ultra-short telomeres, aging of articular cartilage and the development of human hip osteoarthritis. *Mech Ageing Dev.* 2013;134(9):367-72.
23. Wilson B, Novakofski KD, Donocoff RS, et al. Telomerase Activity in Articular Chondrocytes Is Lost after Puberty. *Cartilage.* 2014;5(4):215-20.
24. Dai SM, Shan ZZ, Nakamura H, et al. Catabolic stress induces features of chondrocyte senescence through overexpression of caveolin 1: possible involvement of caveolin 1-induced down-regulation of articular chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):818-31.
25. Brandl A, Hartmann A, Bechmann V, et al. Oxidative stress induces senescence in chondrocytes. *J Orthop Res.* 2011;29(7):1114-20.
26. Jallali N, Ridha H, Thrasivoulou C, et al. Vulnerability to ROS-induced cell death in ageing articular cartilage: the role of antioxidant enzyme activity. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13:614-22.
27. Wu W, Billingham RC, Pidoux I, et al. Sites of collagenase cleavage and denaturation of type II collagen in aging and osteoarthritic articular cartilage and their relationship to the distribution of matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 13. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2087-94.
28. Aurich M, Poole AR, Reiner A, et al. Matrix homeostasis in aging normal human ankle cartilage. *Arthritis Rheum.* 2002;46(11):2903-10.
29. Forsyth CB, Cole A, Murphy G, et al. Increased matrix metalloproteinase-13 production with aging by human articular chondrocytes in response to catabolic stimuli. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60:1118-24.
30. Long D, Blake S, Song XY, et al. Human articular chondrocytes produce IL-7 and respond to IL-7 with increased production of matrix metalloproteinase-13. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R23.
31. De Ceuninck F, Caliez A, Dassencourt L, et al. Pharmacological disruption of insulin-like growth factor I binding to IGF-binding proteins restores anabolic responses in human osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(5):393-403.
32. Blaney Davidson EN, Scharstuhl A, Vitters EL, et al. Reduced transforming growth factor-beta signaling in cartilage of old mice: role in impaired repair capacity. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:1338-47.
33. Ding C, Cicuttini F, Blizzard L, et al. A longitudinal study of the effect of sex and age on rate of change in knee cartilage volume in adults. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(2):273-9.
34. Wells T, Davidson C, Morgelin M, et al. Age-related changes in the composition, the molecular stoichiometry and the stability of proteoglycan aggregates extracted from human articular cartilage. *Biochem J.* 2003;370(1):69-79.
35. Szeremeta A, Olczyk K. Modyfikacje proteoglikanów chrząstki stawowej w procesie starzenia się ustroju: ryzyko wystąpienia osteoartrozy. *SYSADOA w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów. Farm Przegł Nauk,* 2009; 7: 21-29.
36. Loeser RF. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17:971-9.
37. Hashimoto M, Nakasa T, Hikata T, Asahara H. Molecular network of cartilage homeostasis and osteoarthritis. *Med Res Rev.* 2008;28(3):464-81.
38. Goldberg A. Effects of growth factors on articular cartilage. *Ortop Traumatol Rehab.* 2001;3:190-3.
39. Lomri A. Role of reactive oxygen species and superoxide dismutase in cartilage aging and pathology. *Future Reumatol.* 2008;3:381-92.

40. Ahmed U, Anwar A, Savage RS, et al. Protein oxidation, nitration and glycation biomarkers for early-stage diagnosis of osteoarthritis of the knee and typing and progression of arthritic disease. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):250.
41. Saudek DM, Kay J. Advanced glycation endproducts and osteoarthritis. *Curr Rheumatol Report.* 2003;5:33-40.

ERRATA

Powyższy artykuł został opublikowany w kwartalniku
Geriatrics nr 2/2017 w błędnej wersji.
Autorzy przepraszają Czytelników za zaistniałą sytuację.

KOMUNIKAT I

Zakład Pielęgniarstwa Społecznego WUM w Warszawie
Katedra Rozwoju Pielęgniarstwa UM w Lublinie
Klinika Geriatrii WUM w Warszawie
Katedra i Klinika Geriatrii CM UMK w Bydgoszczy
Zakład Pielęgniarstwa Neurologicznego i Neurochirurgicznego CM UMK w Bydgoszczy

zapraszają na

Konferencję Naukowo – Szkoleniową

Wielowymiarowość opieki nad człowiekiem w podeszłym wieku

Warszawa 20 września 2018r.

Patronat honorowy:

JM Rektor

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś

Miejsce konferencji:

Centrum Dydaktyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

ul. Księcia Trojdena 2a

02-109 Warszawa

Proponowana tematyka konferencji:

1. Medyczne problemy wieku podeszłego
2. Pielęgniarska opieka geriatryczna
3. Rehabilitacja geriatryczna
4. Psychologiczne i społeczne aspekty opieki nad seniorem

Tematyka konferencji może zostać rozszerzona o Państwa propozycje w zakresie szeroko rozumianej opieki nad seniorem.

Podczas konferencji przewidziane są wystąpienia ustne oraz sesja e-posterów

OPLATY:

Udział w konferencji jest bezpłatny

PUBLIKACJA

Istnieje możliwość zgłaszania prac do recenzowanej monografii (5 pkt. MNiSzW za artykuł/rozdział) o tematyce geriatrycznej.

Przyjmowane będą artykuły przygotowane na konferencję jak też i inne zgodne z powyższą tematyką.

Druk prac jest bezpłatny

Prace należy przygotować zgodnie z zasadami znajdującymi się w wytycznych dla autorów.

Do pracy należy dołączyć skan podpisanego oświadczenia (załącznik)

Artykuły należy zgłaszać do **dnia 31 lipca 2018 roku** na adres:

konferencja.geriatryczna@wum.edu.pl

Ważne terminy:

- **do 5 września 2018 roku** – przyjmowanie zgłoszeń wystąpień i streszczeń
- **do 31 lipca 2018 roku** – przyjmowanie artykułów do monografii
- **20 września 2018** - konferencja

Adres do korespondencji:

e-mail: konferencja.geriatryczna@wum.edu.pl

Wszystkie materiały (karta zgłoszeniowa, wytyczne dla autorów itp. materiały)

można uzyskać pisząc na dres korespondencyjny:

e-mail: konferencja.geriatryczna@wum.edu.pl

Szczegółowe informacje organizacyjne zostaną przesłane w II komunikacie osobom zgłaszającym udział w konferencji

Regulamin ogłaszania prac w kwartalniku *Geriatría*

Kwartalnik *Geriatría* publikuje prace dotyczące zagadnień geriatry, a także szeroko rozumianego pogranicza, związanego również z innymi dyscyplinami naukowymi, w których uwzględniono aspekty diagnostyki, terapii oraz profilaktyki chorób wieku podeszłego. Prace należy nadsyłać drogą elektroniczną na adres:

redakcja@akademiamedycyny.pl

1. Do druku przyjmowane są prace w języku polskim lub angielskim. Prace o charakterze doświadczalnym muszą być w zgodzie z wymogami Konferencji Helsińskiej. Autorzy muszą uzyskać pisemną zgodę osób badanych, po wcześniejszym poinformowaniu ich o przebiegu badań i o ewentualnych szkodliwościach z nich wynikających. Prace, których przedmiotem jest człowiek, mogą być wykonywane i publikowane tylko za zgodą Komisji Bioetycznej i nie mogą ujawniać ich danych osobowych bez załączenia ich pisemnej zgody.
2. Nadesłanie pracy do druku jest jednoznaczne ze stwierdzeniem, że praca nie została zgłoszona do innego czasopisma.
3. Manuskrypty niekompletne lub przygotowane w stylu niezgodnym z zasadami podanymi niżej redakcja odsyła Autorom bez oceny merytorycznej. Artykuły przygotowane zgodnie z wymogami poniżej zostają zarejestrowane i przekazane do oceny niezależnym recenzentom. Akceptacja pracy do druku odbywa się na podstawie pozytywnych opinii recenzentów.
4. Data złożenia pracy w Redakcji, jak również data jej przyjęcia do druku, są umieszczone na początku drukowanej pracy.
5. Prace są recenzowane poufnie i anonimowo („podwójna ślepa recenzja”) przez niezależnych Recenzentów z grona ekspertów w danej dziedzinie.
6. Redakcja zapoznaje Autorów z tekstem recenzji, bez ujawnienia nazwisk recenzentów.
7. Recenzent może uznać pracę za: nadającą się do druku bez dokonania poprawek; nadającą się do druku po dokonaniu poprawek według wskazówek Recenzenta; bez konieczności ponownej recenzji; nadającą się do druku po dokonaniu poprawek według wskazówek Recenzenta i po ponownej recenzji pracy; nienadającą się do druku.
8. Prace wymagające korekty zostaną niezwłocznie przesłane Autorom wraz z uwagami Recenzenta i Redakcji.
9. W przypadku zakwalifikowania pracy do druku Autorzy zostaną o tym fakcie poinformowani e-mailowo lub telefonicznie.
10. Korekty, w formie elektronicznej należy zwrócić w terminie do 7 od daty wysłania z Redakcji. W wyjątkowych przypadkach Redakcja może przedłużyć termin zwrotu korekty po wcześniejszym uzgodnieniu tego faktu z jej przedstawicielem.
11. Prace niezakwalifikowane do druku zostaną przez Redakcję zniszczone.
12. Redakcja Naukowa zastrzega sobie prawo do dokonywania koniecznych poprawek i skrótów bez porozumienia z Autorami.
13. Objętość prac oryginalnych nie może przekraczać 10 stron, 12 stron dla poglądowych i 8 stron dla prac kazuistycznych. Na jednej stronie nie można umieścić więcej niż 1800 znaków wraz ze spacjami.
14. Wersja elektroniczna pracy powinna być dostarczona e-mailem. Materiał ilustracyjny należy przygotować w formacie TIFF dla materiałów zdjęciowych i skanowanych, a dla grafiki wektorowej w programach Corel Draw do wersji 10 lub Adobe Illustrator do wersji 10, dla wykresów i diagramów MS Excel lub Word.
15. Tekst oraz materiał ilustracyjny powinny być zapisane w oddzielnych plikach np. nazwa-tekst.doc, nazwa-tabela.doc.
16. Obowiązkowy układ pracy:
Strona tytułowa: tytuł artykułu w języku polskim i angielskim, imiona i nazwiska Autorów, pełna nazwa instytucji, słowa kluczowe w języku polskim/angielskim (do 6 słów), pełny adres korespondencyjny jednego z Autorów, streszczenie pracy w języku polskim (200-250 słów w przypadku prac oryginalnych oraz 100-150 w przypadku prac poglądowych i opisów przypadków klinicznych; struktura jak w tekście głównym), streszczenie pracy w języku angielskim (200-250 słów w przypadku prac oryginalnych oraz 100-150 w przypadku prac poglądowych oraz opisów przypadków klinicznych; struktura jak w tekście głównym), należy wyszczególnić wszystkie źródła finansowania wykonanej pracy naukowej.
Układ tekstu głównego (w przyjętym układzie dla prac oryginalnych): wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski, podziękowania, spis piśmiennictwa.

17. Ryciny, tabele, wykresy i fotografie do włączenia w tekst należy nadsyłać oddzielnie, poza tekstem, w którym muszą być zacytowane. Wszystkie powinny być ponumerowane zgodnie z kolejnością występowania w pracy i opisane w języku polskim i angielskim (tabele - numeracja cyframi rzymskimi; ryciny, wykresy i fotografie – numeracja cyframi arabskimi).
18. Spis piśmiennictwa powinien ograniczyć się do niezbędnych pozycji cytowanych w pracy, w przypadku prac oryginalnych do 20, a poglądowych do 40 pozycji. Piśmiennictwo należy przytoczyć w kolejności cytowań w tekście. Każdą publikację podaje się w tekście za pomocą cyfry arabskiej w nawiasie kwadratowym.
19. Cytowanie w spisie piśmiennictwa powinno mieć następujący układ: nazwiska autorów z inicjałami imion, oddzielone przecinkami, zakończone kropką, tytuł artykułu lub książki, kropka, nazwa czasopisma przytoczona w skrócie wg Index Medicum (lub tytuł rozdziału z książki), rok, średnik, tom, dwukropek, spacja, pierwsza i ostatnia strona (dla książki: tytuł rozdziału, kropka, W: nazwiska redaktorów (red.), kropka, tytuł książki, kropka, miejscowość, dwukropek, wydawca, średnik, rok wydania, kropka lub – w przypadku wybranych stron - dwukropek, spacja, pierwsza i ostatnia strona). Jeśli liczba autorów cytowanej pracy przekracza sześć osób, to pozostałych należy zaznaczyć skrótem: „i wsp.” lub „et al.”, np.:
1. Jakobsson U, Hallberg IR. Loneliness, fear and quality of life among elderly in Sweden: a tender perspective. *Aging Clin Exp Res.* 2005;17(6):494-9. 2. Wojszel ZB, Bień B. Wielkie problemy geriatryczne – rola zespołu terapeutycznego w opiece nad pacjentem. W: Kędziora-Kornatowska K, Muszaliak M (red.). *Kompendium pielęgnowania pacjentów w starszym wieku. Podręcznik dla studentów i absolwentów kierunku pielęgniarstwo.* Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2007. ss. 97-114.
Dopuszcza się również cytowania ze źródeł elektronicznych.
20. Praca powinna być zredagowana możliwie krótko, bez zarzutu pod względem stylistycznym, zgodnie z obowiązującą pisownią.
21. Należy używać międzynarodowych (zgodnie z zasadami polszczyzny) nazw leków. Dopuszcza się podawanie nazw handlowych w nawiasach.
22. Skróty powinny być wyjaśnione w tekście w miejscu, w którym się pojawiają po raz pierwszy.
23. Wraz z pracą należy złożyć Deklarację Konflikty Interesów oraz List Przewodni z oświadczeniem Autorów, że praca nie została i nie zostanie złożona do druku w innym czasopiśmie oraz że nie zachodzą zjawiska: „guest authorship” i „ghostwriting”.
24. Pierwszy autor/autor do korespondencji otrzymują bezpłatnie 1 egzemplarz czasopisma z wydrukowanym artykułem.
25. Nie przewiduje się honorariów autorskich
26. Prawa autorskie: Maszynopis zakwalifikowany do druku w kwartalniku staje się własnością Wydawnictwa Akademia Medycyny. Wydawca nabywa na zasadzie wyłączności ogół praw autorskich do wydrukowanych prac (w tym prawo do wydawania drukiem, na nośnikach elektronicznych-CD i innych oraz w Internecie). Bez zgody wydawcy dopuszcza się jedynie drukowanie streszczeń.
27. Redakcja Geriatrii posiada własną stronę internetową, na której zamieszczane są pełne wersje drukowanych prac.

Submission Manuscript Guidelines

The quarterly journal *Geriatrics/Geriatria* publishes articles which cover key issues and current trends in geriatric medicine, as well as it also presents the broadest discipline that focus on any aspect of the diagnosis, therapy and the prevention of the ageing related diseases.

Manuscripts should be submitted by e-mail to:

redakcja@akademiamedycyny.pl

Instructions for authors

1. Only papers written in Polish or English are accepted. In scientific investigations involving human subjects, experiments should be performed in accordance with the ethical standards formulated in the Helsinki Declaration. Informed consent for the research must be obtained from all participants and all clinical investigations. For papers involving human subjects, adequate documentation should be provided to certify that appropriate ethical safeguards and protocols have been followed according to the responsible Bioethical Committee on human experimentation (institutional or regional). Names should not be published in written descriptions, photographs, sonograms, CT scans, etc., nor should pedigrees, unless information is essential for scientific purposes and a patient (or a parent, or a guardian) has given their written informed consent for publication.
2. Manuscripts are received with the explicit understanding that they are not under simultaneous consideration by any other publication. Submission of an article implies that the work described has not been published previously.
3. Manuscripts that are incomplete or whose style does not follow the below guidelines shall be returned to the Authors without being evaluated. Articles following the below guidelines shall be registered and sent to independent reviewers to be evaluated. A paper shall be accepted for publication based on reviewers' positive opinions.
4. The dates of submitting and acceptance for publication are labeled at the end of each manuscript.
5. Submitted manuscripts are anonymously reviewed by two impartial experts to determine their originality ('double-blind review'), scientific merit, and significance to the field.
6. Reviewers shall remain anonymous, but their comments will be available to authors.
7. There are several types of decision possible: accept the manuscript as submitted; accept it with revision; accept it and invite the authors to revise the manuscript before a final decision is reached; accept it with encouragement to resubmit it after extensive revision; outright rejection.
8. Page proofs with reviewer's remarks will be sent to corresponding author for examination and corrections.
9. Information about accepting the manuscript for publication will be sent to the corresponding author.
10. Corrected proofs should be returned to the Editor within seven days of posting by the Editor. Authors are responsible for obtaining the Editor's permission for any changes in the time for returning proofs.
11. When submitted manuscripts are not accepted for publication, they will be destroyed according to the Editorial office's schedule.
12. The Editors reserve the right to make corrections in style and nomenclature without Authors' permission.
13. Manuscripts of original papers should not exceed 10 pages, review articles – 12 pages, case reports – 8 pages. One page is generally limited to 1800 characters including spacing.
14. The electronic version of the text should be submitted as an MS Word 98 or above. All illustration and scan files should be in the TIFF format. For vector graphics, the digital formats of Adobe Illustrator for version 10 and Corel Draw for version 10 are accepted; for graphs and diagrams - MS Excel or MS Word.
15. The text and figures must be uploaded as separate files. Files should be named with the corresponding Author's surname and 'text.doc', 'fig 1.doc', 'fig2.doc' name and extension formats, etc.
16. The paper should be laid out as follows: Provide the following data on the title page (in the order given): The article's title (English and Polish), Authors' names and institutional affiliations, the name of department(s) and institution(s) to which the work should be attributed, keywords (English/Polish, maximum of 6 keywords), full postal address of the corresponding Author, an abstract in Polish (maximum length of 200-250 words in case of original works and 100 – 150 in case of review articles or clinical cases. An abstract should state briefly the purpose of the research, principal results and major conclusions. An abstract in English (maximum length of 200-250 words in case of original works and 100 – 150 in case of review articles or clinical cases, an abstract should state

briefly the purpose of the research, principal results and major conclusions, source(s) of support in the form of grants, equipment, drugs, or all of these. Arrangement of the article (for original papers): Introduction, Abstract/Purpose of the work Experimental/Material and methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References.

17. Tables, illustrations, vector graphics and photographs should be prepared and submitted on separate pages. All figures should be numbered in the order of their citation in the text and legends should be in Polish and English (tables - Roman numerals; illustrations, vector graphics and photographs - Arabic numerals).
18. References should exceed in number, and should in general be limited according the paper type: for original papers – up to 20, for review articles – up to 40 items. They must be numbered in their order of appearance in the text. References should be identified in the text, tables, and legends by Arabic numerals in square brackets.
19. It is allowed to use the following style for the references list: surname and initials of all authors separated by a comma, followed by a full stop, then the article title (or the book title), a full stop, the name of the journal should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus, the year, a semicolon, the volume number, a colon, the first and the last page (for books: the city, a colon, the publisher, a semicolon, the year, a colon, pages). When there are more than six authors, only the first six authors are listed, followed by 'et al.', i.e.: 1. Jacobson U, Hallberg IR. Loneliness, Fear and quality of life among the elderly in Sweden: a tender perspective. *Aging Clin Exp Res.* 2005;17(6):494-9. 2. Wojszel ZB, Bień B. Wielkie problemy geriatryczne – rola zespołu terapeutycznego w opiece nad pacjentem. In: Kędziora-Kornatowska K, Muszalik M (editors). *Kompendium pielęgnowania pacjentów w starszym wieku. Podręcznik dla studentów i absolwentów kierunku pielęgniarstwo.* Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2007. pp. 97-114. Quoting from electronic sources is accepted.
20. A paper ought to be brief and observe general style and spelling rules.
21. International generic rather than trade names of drugs should be used. Trade or manufacturers' names should only be used in brackets.
22. All abbreviations should be spelt out in full the first time they are used.
23. A paper submitted for publication should be accompanied by a Declaration of 'Conflict of Interest' and a 'Cover Letter' with a statement by the Author(s) confirming that the paper has not been and will not be published elsewhere and that there is no instance of misconduct ('ghostwriting' and 'guest authorship').
24. First Author/corresponding Author shall receive 1 copy of the issue in which the article shall be published. They shall be sent to the author(s) free of charge.
25. No remuneration shall be paid for publication.
26. Copyrights. Submission of an article for publication implies a transfer of the copyright from the Author to the publisher upon acceptance. Accepted papers shall become permanent property of the Geriatrics and may not be reproduced without the written consent from the publisher. The publisher reserves the copyright (including printing, electronic version such as CDs, the Internet and others). Only abstracts can be published elsewhere without written permission from the publisher.
27. 'Geriatrics' has its website featuring full versions of printed papers as well as news published by the Editorial Team.